



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Síntese e avaliação da ação antiproliferativa e antimicrobiana de análogos da esqualamina**

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

**João Pedro Ferreira Martins**

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

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

**Covilhã, Junho de 2016**



*“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”*

*Albert Einstein*



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, um especial agradecimento ao Professor Doutor Samuel Silvestre, por toda a disponibilidade e transmissão de conhecimentos ao longo todo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, mas também pela oportunidade que me concedeu de trabalhar numa área do meu interesse. Quero expressar também a minha gratidão por toda a disponibilidade e paciência para me orientar. Por último, quero também agradecer as sugestões e a revisão crítica do presente texto.

Deixo também um profundo agradecimento à minha co-orientadora Professora Doutora Susana Ferreira, pelo seu apoio, motivação, disponibilidade e críticas construtivas.

Desejo deixar também um agradecimento especial à minha co-orientadora de estágio em Farmácia Hospitalar, Doutora Sandra Queimado, bem como à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Amato Lusitano pela forma carinhosa como me receberam, permitindo-me desse modo, adquirir os conhecimentos que me facilitaram a integração na realidade do farmacêutico hospitalar. É com o mesmo sentimento que agradeço também à minha orientadora de estágio em Farmácia Comunitária, Doutora Catarina Cardoso, e restante equipa da Farmácia Reis por toda a amizade e conhecimentos transmitidos durante o período de estágio pois, todos sem exceção, foram sem dúvida essenciais na minha adaptação e evolução enquanto farmacêutico comunitário.

Quero também deixar um agradecimento especial a toda a equipa do Centro de Investigação em Ciências da Saúde com quem tive o prazer de trabalhar, especialmente às minhas colegas Sandrina Maçãs e Elisabete Alves, pela amizade e ajuda do primeiro ao último minuto, sem as quais este trabalho teria sido muito mais difícil.

Agradeço também a todos os meus amigos e colegas de curso por todo o apoio e amizade que demonstraram durante estes anos, especialmente ao Diogo Ministro, colega de casa, amigo, irmão, que ao longo destes seis anos esteve sempre presente nos bons e maus momentos.

Um agradecimento profundo à minha namorada Heloísa Faustino por todo o amor nos melhores momentos mas também pelo apoio e sobretudo pela compreensão nos momentos mais difíceis.

Finalmente, um especial agradecimento à minha família. Em especial aos meus pais e à minha irmã, que foram sempre os alicerces deste projeto, a força necessária para o alcance dos meus objetivos e a base de apoio para quando as derrotas superavam os triunfos.



# Resumo

Este trabalho surge no culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, como tal, tem por base o conhecimento adquirido nas últimas duas etapas deste curso, o estágio e o projeto de investigação. Este relatório encontra-se dividido em três capítulos, onde se explora, em cada um deles, os conhecimentos adquiridos nas diversas componentes que constituem o estágio final deste curso.

O primeiro capítulo diz respeito à experiência profissional adquirida durante o estágio curricular que decorreu no Hospital Amato Lusitano da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Neste capítulo, estão descritas quer as atividades realizadas, quer as competências adquiridas durante o estágio, tendo por base a legislação em vigor e sempre numa perspetiva do papel do farmacêutico hospitalar.

O segundo capítulo consiste na descrição da experiência profissional adquirida, bem como do contato com a realidade de um farmacêutico comunitário, durante o estágio curricular realizado na Farmácia Reis, localizada na cidade de Castelo Branco. Tal como no capítulo anterior, descrevem-se todos os conhecimentos e competências adquiridas durante o estágio, tendo sempre por base a legislação em vigor e ainda as Boas Práticas em Farmácia Comunitária.

No terceiro e último capítulo descreve-se o trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde durante o último ano letivo do curso. Este projeto consistiu na síntese e a avaliação biológica de análogos da esqualamina com potencial atividade anticancerígena e antibacteriana. Sendo a esqualamina a principal base deste trabalho, este projeto de investigação consistiu em desenvolver novas moléculas onde se combinaram ácidos biliares com uma poliamina, criando-se análogos da esqualamina que pudessem ser estudados quanto ao seu potencial antiproliferativo em células humanas e antibacteriano. Neste sentido, prepararam-se e caracterizaram-se parcialmente três compostos, cuja ação foi posteriormente avaliada em linhas celulares do cancro da próstata (LNCaP), do cancro da mama (MCF-7 e T47D), de glioblastoma (U87) e em fibroblastos normais da derme (NHDF), bem como em várias bactérias Gram positivas e negativas. De um modo geral, os resultados obtidos a nível antiproliferativo foram promissores para dois compostos, JM1 e JM3, sobre a linha celular T47D, sendo estes candidatos a estudos posteriores para determinação do seu IC50. Relativamente ao estudo da ação antibacteriana dos compostos sintetizados, os resultados obtidos indicam que os compostos não têm atividade às concentrações testadas, concluindo-se que apresentam MICs superiores a 200  $\mu\text{M}$ .

## Palavras-Chave

Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; Ácidos Biliares; Esqualamina; Ação antitumoral; Ação antibacteriana.



# Abstract

This work appears in the culmination of the MSc in Pharmaceutical Sciences, as such, is based on the knowledge acquired in the last two stages of this course, the internship and research project. This report is divided into three chapters, and in each one it will be explored the knowledge acquired in the many components that compose the final stage of this course. The first chapter is about the professional experience acquired during the internship that occurred at the Hospital Amato Lusitano da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. In this chapter it will be described the activities developed and the skills acquired during the stage, based on the ruling legislation and always in a perspective of the hospital pharmacist role.

The second chapter is a description about the professional experience acquired and the contact with the community pharmacist's reality during the internship that it was developed at Farmácia Reis, located in Castelo Branco city. As in the previous chapter, it will be described all the knowledge and skills acquired during the internship, always based on the ruling legislation and the Boas Práticas em Farmácia Comunitária's book.

In the third and last chapter it will be describe the research work accomplished at Centro de Investigação em Ciências da Saúde during the last academic year of the course. This project involved the synthesis and biological evaluation of squalamine analogues with anticancer and antibacterial potential activities reported in various literature sources. Even if squalamine was the main subject of this work, this research project also has a strong component related to bile acids and polyamines, once them constitute the majority of squalamine's skeleton. Thus, the strategy of this project was to develop new molecules, combining the steroid skeleton with polyamines, in a way to create new squalamine's analogs that could be studied about their antiproliferative and antibacterial potential. In this regard, it was prepared and partial characterized three compounds, which were subsequently evaluated in cell lines of prostate cancer (LNCaP), breast cancer (MCF-7 and T47D), glioblastoma (U87), normal dermal fibroblasts (NHDF) and in several Gram positive and Gram negative bacterias. In general, the antiproliferative results obtained were promising for two compounds, JM1 and JM3, when evaluated at T47D cell Line. Thus, these compounds are candidates to further studies to determinate their  $IC_{50}$ . On the other hand, the results obtained at the antibacterial study, show that the compounds have no activity at tested concentrations, therefore it is concluded that they exhibit MIC greater than 200  $\mu$ M.

## Keywords

Hospital Pharmacy; Community Pharmacy; Bile acids; Squalamine; Antitumor activity; Antibacterial activity



# Índice

Capítulo 1 - Farmácia Hospitalar.....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE.....	1
1.2. Os Serviços Farmacêuticos .....	2
2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	3
2.1. Aprovisionamento.....	3
2.2. Sistemas e critérios de aquisição .....	4
2.2.1. Bens que fazem parte do Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde .....	4
2.2.2. Bens que não fazem parte do Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde.....	4
2.2.3. Aquisição a farmácias comunitárias e pedidos de empréstimo .....	5
2.2.4. Aquisição de medicamentos que necessitam de autorização de utilização especial (AUE).....	5
2.2.5. Aquisição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos .....	5
2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos .....	6
2.4. Armazenamento .....	6
3. Sistemas de distribuição de medicamentos.....	8
3.1. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	8
3.2. Distribuição Clássica ou Tradicional de medicamentos .....	10
3.2.1. Reposição de <i>stocks</i> por níveis, Armazéns Avançados (AA) .....	10
3.3. Pyxis.....	11
3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório.....	12
3.5. Distribuição de Medicamentos de Circuitos Especiais .....	13
3.5.1. Distribuição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos .....	13
3.5.2. Distribuição de Hemoderivados .....	14
3.5.3. Distribuição de medicamentos para Ensaio Clínicos .....	15
3.5.4. Distribuição de citotóxicos .....	16
4. Farmacotecnia .....	17
4.1. Manipulação galénica não estéril .....	17
4.2. Manipulação galénica estéril.....	18
4.2.1. Manipulação da Nutrição Parentérica.....	18
4.2.2. Preparações Extemporâneas Estéreis .....	19
4.2.3. Preparação dos Medicamentos Citotóxicos .....	19
4.2.4. Reembalamento .....	20
5. Ensaio Clínicos .....	22
6. Farmácia Clínica .....	24

6.1. Acompanhamento da visita médica.....	24
6.2. Farmacocinética .....	25
6.3. Seguimento Farmacoterapêutico.....	25
6.4. Farmacovigilância.....	25
7. Comissões Técnicas .....	27
7.1. Comissão de Ética.....	27
7.2. GCL-PPCIRA .....	27
7.3. Comissão de Farmácia e Terapêutica .....	27
8. Atividades desenvolvidas na ULSCB .....	29
9. Conclusão .....	31
Capítulo 2 - Farmácia Comunitária .....	35
1. Introdução .....	35
2. Localização e Organização.....	35
2.1 Localização da Farmácia Reis.....	35
2.2 Organização da Farmácia Reis .....	35
2.2.1 Espaço exterior .....	35
2.2.3 Recursos Humanos.....	37
2.2.4 Horário de funcionamento .....	37
2.2.5 Sistema Informático.....	38
2.2.6 Clientes da Farmácia Reis.....	38
3. Informação e Documentação .....	39
4. Aprovisionamento e Armazenamento .....	40
4.1 Aprovisionamento .....	40
4.2 Receção de encomendas.....	41
4.3. Marcação de preços .....	42
4.4. Devoluções .....	42
4.5. Organização dos medicamentos recebidos .....	43
4.6. Prazos de validade .....	43
5. Medicamentos e a sua Dispensa.....	44
5.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	45
5.1.2 Prescrição médica e subsequente validação farmacêutica .....	46
5.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	48
5.2.1 Automedicação .....	48
6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	48
6.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....	49
6.2. Produtos dietéticos para alimentação especial .....	50
6.3. Produtos dietéticos infantis.....	50
6.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais .....	51

6.4. Medicamentos de uso veterinário .....	51
6.5. Dispositivos médicos.....	52
7. Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Reis.....	52
7.1. Farmacovigilância.....	53
7.2. Recolha de medicamentos fora de validade .....	53
7.3. Rastreios.....	54
7.4. Determinação de parâmetros fisiológicos .....	54
7.5. Determinação de parâmetros bioquímicos .....	55
10. Preparação de medicamentos .....	58
11. Contabilidade e gestão.....	59
11.1. Processamento de receituário e faturação a entidades participantes.....	59
11.2. Documentos contabilísticos e princípios fiscais .....	60
11. Formação contínua .....	62
12. Conclusão.....	63
13. Bibliografia .....	64
Capítulo 3 - Síntese e avaliação da ação antiproliferativa e antimicrobiana de análogos da esqualamina .....	67
1. Introdução .....	67
1.1 Cancro e agentes antitumorais .....	67
1.2 Infeções e agentes anti-infecciosos .....	67
1.3 Esteroides com acção antitumoral e anti-infecciosa.....	68
1.3.1 Generalidades.....	69
1.3.2 Ácidos Biliares.....	69
1.3.3 Esqualamina .....	71
1.3.4 Esqualamina enquanto agente antimicrobiano.....	72
1.3.5 Esqualamina enquanto agente anticancerígeno .....	74
2. Objetivos.....	78
3. Parte Experimental .....	79
3.1 Reagentes e Solventes .....	79
3.2 Materiais, Equipamentos e Procedimentos Cromatográficos e Espectroscópicos .....	79
3.3 Síntese de ácidos biliares análogos da esqualamina .....	79
3.3.1 Síntese de compostos intermediários .....	80
3.3.1.1 Síntese de JM2.....	80
3.3.2 Síntese de produtos finais .....	81
3.3.2.1 Síntese de de JM1 .....	81
3.3.2.2 Síntese de de JM3.....	82
3.3.2.3 Síntese de de JM4.....	83
3.4 Avaliação Biológica .....	84

3.4.1 Materiais e equipamentos utilizados .....	84
3.4.2 Avaliação da ação antiproliferativa em linhas celulares .....	84
3.4.2.1 LNCaP .....	85
3.4.2.2 MCF-7 .....	85
3.4.2.3 NDHF .....	85
3.4.2.4 T-47D .....	85
3.4.2.5 U87 .....	85
3.4.3. Preparação de meios de cultura .....	86
3.4.3.1 Congelamento e Descongelamento de células .....	86
3.4.3.2 Tripsinização .....	86
3.4.3.3 Contagem e sementeira celular .....	87
3.4.4 Ensaio de atividade antiproliferativa .....	88
3.4.4.1 Preparação e incubação de compostos .....	88
3.4.4.2 Ensaio MTT .....	88
3.5 Determinação da atividade antibacteriana .....	89
3.6 Análise estatística .....	90
4. Resultados e Discussão .....	91
4.1 Síntese química .....	91
4.2 Avaliação biológica .....	93
4.2.1. Análise dos efeitos dos compostos a 30 $\mu$ M em células LNCaP, MCF-7, T47D, U87 e NDHF .....	93
4.2.2. Análise da atividade antibacteriana dos compostos em estudo .....	95
5. Conclusões .....	97
6. Bibliografia .....	98
Anexos .....	103

# Lista de Figuras

Figura 1. Carro da medicação de um serviço clínico para DIDDU .....	9
Figura 2. Armário Automatizado-Kardex.....	9
Figura 3. Núcleo Esteróide da série pregnano .....	69
Figura 4. Estrutura do ácido desoxicólico, um exemplo de um ácido biliar .....	70
Figura 5. Biossíntese dos ácidos biliares primários a partir do colesterol .....	70
Figura 6. Esqualamina.....	72
Figura 7. Envelopes bacterianos das bactérias Gram positivas e negativas .....	72
Figura 8. Efeito da esqualamina nas fibras de actina e na caderina endotelial da superfície molecular em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs).....	75
Figura 9. A e B, zona abdominal de animal tratado com esqualamina em que as células de fibroblasto apresentam poucos vasos sanguíneos. C e D, zona abdominal de animais usados como controlo onde as células de fibroblasto apresentam vários microvasos .....	75
Figura 10. Síntese de JM2 .....	80
Figura 11. Síntese de JM1 .....	81
Figura 12. Síntese de JM3 .....	82
Figura 13. Síntese de JM4 .....	83
Figura 14. Câmara de Neubauer .....	87
Figura 15. Esquema representativo da placa de 48 poços para o primeiro ensaio dos compostos numa concentração de 30 $\mu$ M .....	88
Figura 16. Esquema geral das várias vias de síntese .....	91
Figura 17. Reação de acoplamento através do uso de DCC .....	93
Figura 18. Percentagem da proliferação celular relativa nas cinco linhas celulares (NHDF, MCF-7, T-47D, LNCaP e U87) após o tratamento com os compostos sintetizados na concentração de 30 $\mu$ M durante 72 h, realizados pelo ensaio MTT .....	94



# Lista de Tabelas

Tabela 1. Regras gerais para a atribuição dos prazos de utilização dos medicamentos manipulados .....	18
Tabela 2. Valores de referência da glicemia capilar .....	56
Tabela 3. Valores de referência do Colesterol Total .....	56
Tabela 4. Valores de referência dos triglicéridos .....	57
Tabela 5. Documentos Contabilísticos em Gestão de Farmácia Comunitária .....	61
Tabela 6. Aspectos fiscais de conhecimento Farmacêutico .....	62
Tabela 7. Atraso no crescimento de tumores já estabelecidos, aquando da utilização da esqualamina combinado com outros citotóxicos, em dias de atraso .....	74
Tabela 8. Citotoxicidade de compostos análogos da esqualamina .....	76
Tabela 9. Percentagem da proliferação celular relativa nas cinco linhas celulares (NHDF, MCF-7, T-47D, LNCaP e U87) após o tratamento na concentração de 30 $\mu$ M, com os compostos durante 72h, determinada pelo ensaio MTT .....	94
Tabela 10. Atividade antibacteriana dos compostos sintetizados .....	95
Tabela 11. Resultados obtidos no teste de avaliação de atividade Anti-QS.....	96



# Lista de Acrónimos

AA	Armazéns Avançados
ACSS	Administração Central dos Sistemas de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ATR	Refletância Total Atenuada
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
CE	Comissão de Ética
Cedime	Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
CF	Cuidados Farmacêuticos
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional de Produto
DCI	Denominação Comum e Internacional
DCC	<i>N, N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DGS	Direção Geral da Saúde
DAMDPA	3,3'-diamino- <i>N</i> -metildipropilamina
DCU	Diciclohexilureia
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimetilamino)piridina
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
GCL-PPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos
EC	Ensaio Clínicos
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EPE	Entidade Pública Empresarial
FC	Farmácia Comunitária
FF	Forma farmacêutica
FR	Farmácia Reis

FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FSA	Faça segundo a arte
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LPS	Lipopolissacarídeos
MEP	Medicamentos contendo Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão fosfato salino
PD	Pedido ao Doente
PC	Pedido de compra
PVP	Preço de Venda ao Público
QS	Quorum sensing
RAM	Reacção adversa a medicamentos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
THF	Tetrahydrofurano
UCCCB	Unidade de Cuidados na Comunidade de Castelo Branco
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

# Capítulo 1 - Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) apresentam-se como uma importante ferramenta na prestação de cuidados de saúde em meio hospitalar e, tratando-se de um dos locais onde o Farmacêutico exerce a sua atividade profissional (1), optei pela realização do estágio de farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos (SF) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), Entidade Pública Empresarial (EPE), numa perspetiva de complementar toda a formação teórica que adquiri no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Neste âmbito, e enquanto farmacêutico estagiário, foi importante perceber quais as responsabilidades inerentes a este serviço, sendo que estas englobam a vertente da gestão (selecção, aquisição, armazenamento e distribuição) do medicamento; a gestão de outros produtos farmacêuticos como é o caso de dispositivos médicos e reagentes; a implementação e monitorização da política de medicamentos, definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT); a gestão dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração; e a gestão da segunda maior rubrica do orçamento dos hospitais (1).

Os SFH têm por objecto o conjunto de actividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, que são designadas por “actividades de Farmácia Hospitalar”. Trata-se de um departamento com autonomia técnica e científica (2), sujeito à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício.

Tendo em conta as funções e responsabilidades, os SFH podem ser divididos em áreas funcionais, entre as quais estão inseridas a selecção e aquisição; a recepção e armazenamento; a preparação; o controlo; a distribuição; a informação; e a farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica.

Assim, a direcção dos SFH é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar, pois trata-se de um serviço que, nos hospitais, assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove acções de investigação científica e de ensino (1,3).

O presente relatório de estágio tem como objetivo descrever todos os conhecimentos teóricos, práticos e científicos por mim adquiridos nas diversas áreas dos SF da ULS de Castelo Branco durante o período compreendido entre 26 de Janeiro e 21 de Março de 2016, sob a orientação da Doutora Sandra Queimado.

### 1.1. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE

A ULSCB faz parte de um modelo que pretende otimizar a resposta dos serviços através de uma gestão integrada das várias unidades de Saúde, pelo que, é composta por um hospital, e nove centros de saúde. O estágio que realizei decorreu no Hospital Amato Lusitano em Castelo Branco e também num dos centros de saúde associados à ULSCB, nomeadamente o centro de saúde de São Miguel em Castelo Branco. O Hospital Amato Lusitano é a unidade central responsável por toda a coordenação da ULSCB. Os SFH do Hospital Amato Lusitano possuem um papel essencial na garantia do bom funcionamento de todos os serviços associados a esta ULS, uma vez que têm a responsabilidade de gerir as dispensas quer de medicação quer de dispositivos médicos, para todos os Centros de Saúde pertencentes à ULS,

sem comprometer o funcionamento global da unidade, de modo a que medicamentos e dispositivos médicos se encontrem disponíveis sempre que necessário.

## 1.2. Os Serviços Farmacêuticos

Os SF da ULSCB estão organizados de acordo com as normas descritas no manual de farmácia hospitalar (1,3). É de salientar que, ainda assim, não se utiliza a sala para produção de estéreis pois não reúne as condições adequadas, pelo que, os SF da ULSCB não assumem a responsabilidade desta tarefa enquanto não virem cumpridas as indicações especificadas pelos manuais de farmácia hospitalar. Outra consideração importante é que devido à falta de orçamento e, conseqüentemente, recursos humanos, a preparação de citostáticos é realizada por enfermeiros, situação que está em vias de ser alterada brevemente em virtude de terem sido contratadas duas farmacêuticas este ano.

Os recursos humanos são a base essencial dos SFH e, assim, estes são indispensáveis para que o haja um bom funcionamento da farmácia hospitalar. Neste âmbito, é importante haver recursos humanos suficientes não só em termos quantitativos mas também em termos qualitativos (1,3). Aquando da realização do meu estágio nos SF da ULS de Castelo Branco, a equipa dos SF era constituída por oito farmacêuticos, nos quais já se inclui a diretora, tendo os restantes 7 farmacêuticos sido distribuídos por áreas clínicas específicas. A equipa era completa por quatro técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), quatro administrativos e quatro auxiliares.

Quanto ao sistema informático, nos SF da ULSCB é utilizado um sistema de gestão integrada do circuito do medicamento (SGICM), da autoria da Healthcare Solution, S.A. (CPC-Glantt). Este tipo de programa permite aos recursos humanos dos SF o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, atualizado constantemente de acordo com as alterações da prescrição médica, aumentando assim a segurança, através da redução de erros de medicação e através da diminuição de riscos de interações, pois todos estes regimes terapêuticos são validados por um farmacêutico responsável. Este programa garante ainda também a racionalização da terapêutica e dos diversos stocks nos serviços proporcionando um controlo mais rigoroso de todos os custos e uma redução significativa de desperdícios.

De acordo com a planta dos SF da ULSCB (Anexo I), verifica-se que a zona de receção de encomendas está bastante próxima do exterior e é uma zona de fácil acesso. Encontra-se, de forma estratégica, bastante próxima do armazém central, onde a maioria dos produtos e medicamentos acabam por ficar armazenados, como explicarei mais à frente. Imediatamente a seguir ao armazém central, localiza-se a sala de dose unitária, onde os TDT satisfazem os diferentes serviços clínicos, isto é, ocorre a distribuição da medicação para todos os doentes em regime de internamento nos vários serviços clínicos. Os SF têm também uma sala de ambulatório de fácil acesso para qualquer tipo de doente. Os SF da ULSCB contam ainda com várias salas designadas para diversas tarefas, entre as quais a sala de manipulados, a sala de reembalamento, a sala de citostáticos e a sala de preparações estéreis. Há ainda que referir a sala das farmacêuticas, bem como o gabinete da diretora dos SF, assim como a sala de Ensaio Clínicos (EC), que, como se pode verificar pela planta, se encontra numa zona bastante privativa.

## 2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

### 2.1. Aprovisionamento

Ao serviço de aprovisionamento da ULSCB compete avaliar e proceder à aquisição de todos os bens, equipamentos, serviços, medicamentos e dispositivos médicos necessários ao hospital e também às outras unidades que constituem a ULS. Este serviço gere as encomendas, interligando-se com os SF. A cooperação entre estes dois serviços garante o bom funcionamento do circuito do medicamento no que à gestão e aquisição diz respeito.

O farmacêutico hospitalar, além de ser responsável por garantir aos doentes os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos de melhor qualidade aos mais baixos custos, tem ainda de ter em conta os medicamentos que se encontram presentes no FHNM e as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital. Nos casos em que as necessidades dos doentes não podem ser satisfeitas pelos elementos que se encontram presentes no FHNM deve ser realizada uma adenda ao FHNM do hospital, que deverá estar permanentemente disponível para consulta (1,3) .

Embora a aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, seja da responsabilidade do farmacêutico hospitalar, este processo deve ser efectuado em articulação com o serviço de aprovisionamento (1,3). Neste âmbito, a gestão de stocks dos produtos farmacêuticos deve ser efectuada informaticamente, havendo actualização automática de stocks. Ainda assim, este processo deve ter um farmacêutico responsável para realizar a contagem física para confirmação de stocks (1) .

Tendo em conta que o programa de gestão de stocks referido também nos fornece indicadores de consumo mensais, surge um pedido de compra baseado nestes indicadores de gestão, existindo um ponto de encomenda definido para cada produto farmacêutico. Após essa análise, os SF geram um pedido de compra (PC) informático que, após autorização do responsável pelos SF, é encaminhado para o serviço de aprovisionamento. Neste ponto ainda não existe uma encomenda formal ao fornecedor, uma vez que o PC necessita ainda de uma nota de encomenda atribuída pelos serviços de aprovisionamento, bem como de um número de compromisso que é atribuído pelos serviços financeiros. Após a cabimentação financeira, o serviço de aprovisionamento faz uma encomenda formal a determinado fornecedor, com a devida autorização do responsável do serviço de aprovisionamento ou do Conselho de Administração (CA), em função do valor envolvido.

Ainda dentro deste contexto, é de salientar que é da responsabilidade do diretor dos SF, a realização de um relatório de atividades e análise de consumos relativo ao ano anterior assim como a entrega ao CA de um plano de atuação para o ano seguinte com base nesse mesmo relatório.

No âmbito do aprovisionamento, não se pode apenas ter em conta aquilo que está em falta, mas também aquilo que a farmácia tem em stock. Neste sentido, realiza-se uma verificação periódica relativa à existência de artigos cuja validade termine brevemente ou de artigos que inclusive já se encontrem para lá do prazo de validade. Relativamente aos produtos que acabam brevemente a validade, é da responsabilidade do farmacêutico responsável pelo sector avaliar os consumos, para determinar a possibilidade de esse lote ainda ser consumido. Caso não seja presumível que estes sejam consumidos, o farmacêutico entra em contacto com os fornecedores, enviando o comprovativo do término de validade. Neste ponto duas situações se colocam. Na primeira o fornecedor pode aceitar esse lote e dá crédito aos SFH no valor desse medicamento ou, numa segunda hipótese, o fornecedor rejeita a devolução e o medicamento vai ser eliminado de acordo com a legislação em vigor. O processo é precisamente o mesmo para os produtos que já se encontrem fora de validade. O farmacêutico é ainda responsável pela retirada do stock da aplicação informática do produto quer este seja devolvido ou eliminado.

## 2.2. Sistemas e critérios de aquisição

A seleção de medicamentos para o hospital é baseada no FHMN e nas necessidades terapêuticas dos utentes da instituição e consequentes adendas internas. Pretende-se que seja um processo contínuo e multidisciplinar, de modo a assegurar a aquisição dos medicamentos mais adequados às necessidades farmacoterapêuticas da instituição em questão, tendo sempre como base a avaliação de características como a qualidade, a segurança, a eficácia a eficiência e os custos relativos a cada produto.

A aquisição de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos deve respeitar sempre a legislação portuguesa que rege todas as compras por parte do setor público. Estas compras encontram-se regulamentadas pelo Decreto-Lei nº 18/2008 de 29 de Janeiro no qual, foi aprovado o código dos contratos públicos (4).

Neste âmbito, a aquisição de produtos farmacêuticos pode ser realizada através de diferentes processos.

### 2.2.1. Bens que fazem parte do Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde

Como entidade EPE, a ULS está obrigada a comprar os produtos farmacêuticos pelo catálogo da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS). O catálogo de aprovisionamento público de saúde apresentado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) é um instrumento facilitador da aquisição de bens e serviços, através de contratos públicos de aprovisionamento. O catálogo seleciona os fornecedores com melhores propostas através de concurso público e está disponível na internet. Este catálogo tem como objetivo simplificar as aquisições das instituições e serviços do Serviço Nacional de Saúde (SNS), desburocratizar os procedimentos de aquisição, garantir a transparência nas compras, ao assegurar uma efetiva concorrência entre fornecedores e garantir uma maior eficácia na gestão e controlo dos aprovisionamentos. O SPMS revela-se muito útil para a comparação de bens e serviços e para a aquisições de produtos farmacêuticos de grande consumo, permitindo abrir procedimento para adjudicar a compra de determinado produto em grandes quantidades (4,5) .

### 2.2.2. Bens que não fazem parte do Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde

Neste caso, podemos ter dois tipos de procedimentos, que se tratam, do ajuste direto e dos concursos públicos. O ajuste direto é o procedimento em que a entidade adjudicante convida diretamente uma ou várias entidades à sua escolha a apresentar proposta, podendo com elas negociar aspetos da execução do contrato a celebrar. Se o montante da encomenda for muito elevado, podem ser abertos concursos públicos. Em ambos os casos tem de se apresentar o caderno de encargos, que se trata da peça do procedimento que contém os critérios de seleção, sendo que estes devem ser definidos pelo farmacêutico e pode ter-se em conta a sua importância. Podem ser incluídos como critérios no caderno de encargos parâmetros como a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), a licença de fabrico, se a embalagem se adequa ao uso a que se destina, as condições de armazenamento, a qualidade do fornecedor e o preço. Há que ter em conta que, no parâmetro da qualidade, ainda é possível criar vários sub-critérios como a resposta atempada às solicitações técnicas, os prazos de entrega e as condições de transporte (3,4) .

### 2.2.3. Aquisição a farmácias comunitárias e pedidos de empréstimo

Quando é necessário algum medicamento devido a urgência e que não existe em stock, a aquisição a farmácias comunitárias e os pedidos de empréstimo a outros hospitais são duas opções válidas para os SFH. Em situações de rutura de stock, ambos os processos permitem disponibilizar o produto farmacêutico no próprio dia. No caso de pedidos de empréstimo, é necessário contactar o hospital pretendido, enviar o pedido por fax e registar o mesmo em arquivo, bem como agendar a sua devolução.

### 2.2.4. Aquisição de medicamentos que necessitam de autorização de utilização especial (AUE)

Quando determinados medicamentos necessários para o correto funcionamento dos SF não se encontrem disponíveis em Portugal, não existam equivalentes e não haja alternativa terapêutica, estes podem ser adquiridos através de AUE. O critério de necessidade de AUE não é apenas aplicado a medicamentos que não tenham AIM em Portugal, mas também àqueles que necessitam primeiramente de um estudo de custo-efetividade para que possam então ter autorização no tratamento de determinada patologia. Neste âmbito, contactei com o caso do erlotinib, que possui AUE para Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP), mas não para o tratamento do cancro do pâncreas (6). A utilização especial de medicamentos é um caso excepcional que necessita de autorização prévia a conceder pelo INFARMED, de acordo com o disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 1 de Março de 2007 (7). O pedido de AUE é feito ao INFARMED pelo diretor clínico do hospital (Anexo II), após autorização do CA, sob proposta fundamentada do diretor do serviço que se propõe a utilizar o medicamento, e um parecer positivo da CFT (7,8). Durante o meu período de estágio organizei um arquivo com os pedidos de AUE e as respetivas autorizações do INFARMED para o ano de 2016. Este arquivo teve como base o arquivo do ano transato. Assim, para a realização deste arquivo tive em conta o stock atual, o consumo do ano de 2015 e a comparação custo-efetividade dos vários medicamentos.

Em função destas variáveis selecionei os medicamentos que necessitavam de AUE para este ano e constituí então o arquivo AUE de 2016.

### 2.2.5. Aquisição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos

O circuito de medicamentos que contêm estupefacientes e psicotrópicos (MEP) é controlado por farmacêuticos e executado de acordo com a legislação em vigor que regula o funcionamento desta área, nomeadamente o Decreto-Lei n.º15/1993, de 22 de Janeiro, tal como os Decretos Regulamentares n.º61/1994 e n.º28/2009, de 12 de Outubro e a Lei n.º 13/2012, de 26 de Março. Os SF que pretendam obter medicamentos que constam das tabelas I a IV anexas ao Decreto-lei n.º15/93 têm de solicitar uma autorização ao INFARMED.

O controlo de stock deste tipo de medicamentos tem de ser rigoroso, tendo em conta não só indicadores de gestão como também a média, ou o aumento, de consumo de determinado medicamento, de forma a evitar ruturas de stock.

Neste contexto, o PC para este tipo de medicamentos ocorre da mesma maneira. A exceção prende-se com o facto destes pedidos, ao serem validados pelo diretor do serviço, terem de ser acompanhados por um formulário de requisição denominado Anexo VII da

Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho (Anexo III), que permite a requisição de substâncias presentes nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A (9-13). Há ainda a salientar que este documento, denominado anexo VII, acompanha todo o processo da encomenda, isto é, é enviado pelos SF, devidamente assinado, juntamente com o PC e na receção deste PC deve novamente constar o mesmo documento anteriormente enviado já assinado pelo fornecedor aquando do ato da entrega.

Há ainda que ter em conta a importância de outro documento neste circuito, documento esse que consiste no anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho (Anexo IV). Este documento é essencial na dispensa, a partir da farmácia, de medicamentos que contenham substâncias estupefacientes. Neste documento devem constar as assinaturas do responsável pela prescrição, do farmacêutico hospitalar responsável pelo circuito dos estupefacientes, da pessoa que transporta o medicamento ao seu destinatário e também da pessoa que realiza a administração.

### 2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos

A receção de medicamentos e produtos de saúde implica um conjunto de processos padronizados que importa cumprir no ato da receção. Neste âmbito, para que os SF se encontrem precavidos de eventuais problemas no que diz respeito à gestão financeira e também à garantia da qualidade do produto é fundamental verificar sempre as características qualitativas e quantitativas dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos rececionados, conferir a guia de remessa com a nota de encomenda, a assinatura da nota de entrega e entrega de um duplicado ao transportador, conferir o registo e arquivo da documentação técnica (certificados de análise) (1,3). Este processo é controlado por um TDT e um auxiliar, de modo, a garantir a correta receção e verificação das encomendas.

Após esta série de procedimentos e se confirmar que está tudo verificado, regista-se a entrada do produto no sistema SGICM, com subsequente introdução de vários dados no programa, nomeadamente os números de lote e as validades dos respetivos produtos. Apesar deste processo ser realizado a nível informático, na ULSCB faz-se também o registo por escrito, de modo a prevenir uma eventual falha do sistema informático. Por fim, envia-se o original da guia de remessa para o Serviço de Aprovisionamento, distribuem-se os produtos para armazenamento, tendo em atenção os critérios técnicos (condições especiais de armazenagem, segurança especial de medicamentos), sendo que a conferência de hemoderivados exige ainda a conferência dos boletins de análise e dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, que ficam arquivados junto com a respectiva factura em dossiers específicos (por ordem de entrada) (1,3).

### 2.4. Armazenamento

O armazenamento é o processo que se segue após a receção e o conseqüente registo de entrada dos produtos farmacêuticos encomendados. Neste âmbito, é necessário ter em conta que devem ser criadas as condições necessárias para garantir espaço, segurança, temperatura correcta e ausência de luz. Quanto às condições ambientais, no local onde os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos são armazenados deve garantir-se que a temperatura máxima não ultrapassa os 25°C, que a humidade é inferior a 60% e que há uma protecção da luz solar directa (1,3).

Os SF da ULSCB possuem um armazém central constituído por prateleiras rotativas que permitem uma otimização do espaço e facilitação do acesso, além de permitir condições de rotação de stock adequada - primeiro a entrar/primeiro a sair, excepto nos casos em que o prazo de validade do medicamento ou produto em causa, o determine (1,3). Nestas

prateleiras são colocados os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos que não necessitam de refrigeração, sendo a organização destas prateleiras feita em função da ordem alfabética de acordo com a denominação comum e internacional (DCI) e forma farmacêutica (FF). Apesar desta organização geral, existem medicamentos que não se encontram ordenados de acordo com este sistema. Neste âmbito, esses mesmos medicamentos são armazenados na última prateleira móvel do armazém central, em função da sua especialidade farmacêutica. Assim, nesta última secção podem encontrar-se os suplementos alimentares, os colírios, os contraceptivos, os medicamentos que pertençam ao grupo dos psicofármacos e ainda produtos que possam ocupar demasiado espaço, como é o caso do Paracetamol IV de 1g ou da Amoxicilina + Ácido Clavulânico de 1,2g e 2,2g, entre outros.

Ainda neste armazém estão localizados os frigoríficos onde se armazenam os medicamentos que necessitam de refrigeração, como por exemplo, as eritropoietinas, vacinas, insulinas, anestésicos e relaxantes musculares, entre outros. Os frigoríficos contêm um sistema de controlo e registo de temperatura e sistema de alarme automático para prevenir uma eventual falha do sistema de refrigeração.

Além deste armazém central, os SF da ULS possuem ainda outros locais individualizados do restante armazém destinados também ao armazenamento de outros produtos. Neste contexto, existe o armazém de desinfetantes e antissépticos, onde são armazenados os produtos inflamáveis. Este local é privado de luz natural. Por último, existe também um armazém de dispositivos médicos. Trata-se de uma sala individualizada em relação ao armazém central, onde se armazenam os diversos tipos de dispositivos médicos, como sejam pensos para o curativo de feridas.

Quanto aos medicamentos que contêm agentes estupefacientes ou psicotrópicos, além dos diversos procedimentos realizados quer na aquisição/receção, quer na dispensa já por mim descritos neste relatório de estágio, estes são ainda armazenados num cofre, pelo qual existe um farmacêutico responsável.

No que diz respeito às matérias-primas utilizadas na preparação de medicamentos manipulados, esta são armazenadas na sala de preparação de medicamentos manipulados, num armário fechado só para matérias-primas, as quais se encontram separadas e identificadas por ordem alfabética. Quando existe mais que uma embalagem da mesma matéria-prima, a que estiver aberta estará colocada à frente, as restantes estarão colocadas por ordem crescente de validade.

Relativamente aos medicamentos que se encontram em fase de ensaios clínicos, estes são armazenados num armário que se encontra na sala respetiva aos ensaios clínicos. É de extrema importância que estes medicamentos estejam separados e identificados por ensaio clínico, de modo a que não hajam eventuais trocas de medicamentos entre os diversos ensaios clínicos em curso.

Os citotóxicos e hemoderivados são armazenados segundo a ordem alfabética, em armários distintos com fechadura de segurança, situados na sala de distribuição em dose unitária, existindo ainda um frigorífico específico para os citotóxicos que necessitam de refrigeração.

De um modo geral, os medicamentos normalmente dispensados em ambulatório, estão armazenados numa zona mais próxima do ambulatório. A exceção a esta regra é o caso das epoietinas que se encontram armazenadas nos frigoríficos do armazém central. Os restantes medicamentos dispensados em ambulatório estão divididos por diferentes armários mais juntos da área de ambulatório. Também existe um armário com refrigeração onde se encontram medicamentos que necessitam deste tipo de condições como é o caso do peginterferão (alfa-2b e beta-1a), da leuprorrelina, do golimumab, do etanercept, do adalimumab e do acetato de glatirâmero. Existem ainda outros dois armários onde se encontram os restantes medicamentos dispensados em ambulatório, sendo que ambos se encontram organizados por ordem alfabética.

### 3. Sistemas de distribuição de medicamentos

A distribuição de medicamentos é função dos SF, sendo que visa cumprir uma série de objetivos, entre os quais garantir o cumprimento da prescrição médica, racionalizar a distribuição de medicamentos, garantir a administração correta, na quantidade e qualidade certa, permitir a realização da monitorização terapêutica, reduzir o tempo de enfermaria no que diz respeito aos processos de manipulação e administração e ainda racionalizar os custos implicados na terapêutica (1). Todo o processo que implica a distribuição do medicamento inicia-se com a prescrição médica. Atualmente a prescrição informatizada permite um rápido e fácil acesso ao perfil patológico e farmacoterapêutico do doente, beneficiando a intervenção farmacêutica e consequente validação.

Neste contexto, há que ter em conta os vários sistemas de distribuição existentes, nomeadamente a distribuição a doentes em regime de internamento, que engloba quer a distribuição em dose unitária e/ou individual, quer a reposição de stocks nivelados, a distribuição a doentes em regime de ambulatório, a dispensa de medicamentos e dispositivos médicos ao público e ainda a dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, onde se inserem os circuitos especiais como é o caso dos estupefacientes, psicotrópicos e ainda os hemoderivados (1). Nos SF da ULSCB praticam-se vários destes sistemas de distribuição, os quais irei abordar em seguida.

#### 3.1. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

Os Serviços Farmacêuticos são responsáveis pela Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). Em relação a outras formas de distribuição, este tipo de sistema garante uma maior segurança e eficiência, além de permitir o acompanhamento farmacoterapêutico do doente e a diminuição dos erros associados.

Este tipo de distribuição tem como objectivos manter disponível em lugar apropriado e de forma correcta os medicamentos prescritos pelo médico nas doses e formas farmacêuticas prescritas, racionalizar a distribuição, garantir a correcta administração dos medicamentos ao doente e otimizar o papel do farmacêutico na equipa assistencial.

Na ULSCB, a DIDDU é realizada diariamente para todos os serviços de internamento para um período de 24 horas, entre as 16 horas de um dia até às 16 horas do dia seguinte, com excepção de sextas-feiras em que é aviada a medicação para todo o fim-de-semana, portanto, para um prazo de 72 horas.

Neste contexto, a DIDDU é constituída por seis princípios. Primeiramente há que ter em conta que os medicamentos devem estar identificados até ao momento da administração, caso contrário constituem um perigo potencial para o doente. Assim, os SF têm a responsabilidade de reembalar e etiquetar todas as doses dos medicamentos que se utilizem no hospital devendo este processo ser realizado sob supervisão do farmacêutico responsável pela área da Farmacotecnia. É também necessário considerar o facto de que a distribuição é feita para 24 horas pelo que deve ter-se em conta que se podem gerar erros e por isso devem ser estabelecidos procedimentos que os minimizem. Por fim, os últimos três princípios são referentes ao facto do farmacêutico dever ter acesso à prescrição original do médico (prescrição electrónica), pelo que, os medicamentos só devem ser dispensados após a validação da prescrição médica por parte do farmacêutico, assim como, os serviços de enfermagem, ao receberem a medicação, devem comprovar a concordância com a prescrição médica e, caso haja alguma discrepância, deve ser esclarecida com o médico.

Neste âmbito, a distribuição de medicamentos é sempre da responsabilidade do farmacêutico hospitalar que terá de validar toda a prescrição médica e o TDT é responsável pelo enchimento das cassetes dos módulos, representados na figura 1, que posteriormente seguem para as enfermarias dos diversos serviços.



Figura 1. Carro da medicação de um serviço clínico para DIDDU

Assim, nos SF da ULSCB, a DIDDU inicia-se aquando da realização da prescrição médica online. Em seguida, estas prescrições médicas são validadas pelo farmacêutico responsável por cada serviço clínico no sentido fazer uma validação farmacoterapêutica e económica contribuindo para um eficiente controlo de stocks. Caso surja alguma questão relacionada com a prescrição médica, esta deve ser resolvida de imediato com o prescritor, independentemente de lhe ser fornecida posteriormente uma nota escrita. O duplicado da folha de informação da farmácia deve ser arquivada nos SF, sendo que, o farmacêutico deve assegurar que o sistema garanta confidencialidade dos dados relativos aos doentes. Após o processo de validação, com excepção dos manipulados, os TDT são responsáveis pela preparação individual da terapêutica, isto é, pelo enchimento das cassetes dos módulos de cada serviço, sendo que, para tal, têm o auxílio de um equipamento semi-automático, designado Kardex (Figura 2), numa tentativa de reduzir os erros e o tempo despendido nesta tarefa. É de referir que cada cassette de cada módulo deve estar devidamente identificada com o serviço, cama e nome do doente.



Figura 2. Armário Automatizado-Kardex

Os serviços de internamento são maioritariamente abrangidos pela DIDDU, nomeadamente a psiquiatria, a gastroenterologia, a ortopedia, a cirurgia homens, a cirurgia mulheres, a otorrinolaringologia, a obstetrícia, a ginecologia, a pediatria e prematuros, as especialidades I (Cardiologia e Pneumologia), as especialidades II (Oftalmologia e Dermatologia), a urologia, a nefrologia, a medicina mulheres, a medicina homens e a neurologia. As excepções são os serviços dos Hospitais de Dia, a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), a urgência, o bloco operatório central e o serviço de diálise. Relativamente aos Hospitais de Dia, durante a realização deste estágio, estava em marcha o

processo de implementação da DIDDU neste serviço. Quanto à UCIP, à urgência, ao bloco operatório central e ao serviço de diálise, a constante variação do perfil farmacoterapêutico dos doentes faz com que o a DIDDU não se torne exequível.

Após a preparação da medicação para os vários serviços de internamento, devem ser conferidas 10% das camas de cada serviço clínico antes de libertar o módulo da dose unitária, processo este que é validado por um farmacêutico, que beneficia neste processo do auxílio de um TDT. Após esta validação, os carros que contêm os módulos seguem então para cada serviço.

Tendo em conta que existe a possibilidade de haver prescrições feitas depois dos carros da dose unitária terem sido libertados, o serviço respectivo deve fazer uma requisição designada na ULSCB de Pedido ao Doente (PD) (Anexo V) a partir da prescrição médica em que fica associado o doente a quem a medicação se destina. Esta requisição tem, naturalmente, de ser validada por um farmacêutico. Há ainda que considerar que após as 17 horas e 30 minutos (hora de encerramento dos SF da ULSCB) apenas é fornecida a terapêutica de carácter urgente.

É ainda de salientar que os SF da ULSCB contam com dois módulos de medicação por cada serviço, um que segue para o serviço após preparado e outro que permanece nos SF, sendo que é importante a verificação das gavetas do módulo proveniente dos serviços para verificar a presença de algum tipo de medicação que não tenha sido administrada ao doente. Este passo é importante na medida em que pode ser necessário esclarecer alguma dúvida relativa à prescrição, e também porque o medicamento que veio do serviço volta a entrar no stock da farmácia num processo designado de revertência.

No que às funções inerentes ao SDIDDU diz respeito, visualizei o processo de validação da prescrição médica e tive a oportunidade de gerar mapas de distribuição, bem como a preparação dos módulos de medicação, quer através da utilização do kardex, quer de forma manual. Por fim, auxiliiei as farmacêuticas no processo de verificação de 10 % das camas de cada serviço assim como na realização de revertências.

## 3.2. Distribuição Clássica ou Tradicional de medicamentos

A distribuição tradicional de medicamentos foi o primeiro sistema de distribuição de medicamentos. Este sistema consiste na distribuição de produtos farmacêuticos, de acordo com a requisição, proveniente do enfermeiro-chefe de cada serviço.

### 3.2.1. Reposição de *stocks* por níveis, Armazéns Avançados (AA)

Este tipo de distribuição visa satisfazer as necessidades de cada serviço clínico, uma vez que, cada serviço dispõe de um stock de medicamentos e outros produtos farmacêuticos adequado às suas necessidades que são previamente definidas pelo farmacêutico, enfermeiro e médicos correspondentes ao serviço clínico em questão.

O procedimento implementado nos SF da ULSCB inicia-se com o pedido do enfermeiro-chefe, que é enviado através do sistema informático e, posteriormente, o Farmacêutico valida-o e os TDT são os responsáveis pela entrega da medicação aos auxiliares da farmácia que depois transportam a medicação até aos serviços. Quando se satisfaz cada requisição, é necessário dar saída dos produtos no sistema informático, sendo que, na ULSCB, este tipo de pedido é designado de Reposição de Stock (RS) (Anexo VI). Ainda neste âmbito, existe também um pedido designado de Pedido Extra-acordo (PE) (Anexo VII), que são pedidos semelhantes aos anteriores, diferindo apenas no fato de serem considerados exclusivos em função das necessidades atuais e por isso aviados em menores quantidades.

Este método de distribuição leva a que a medicação saia do stock informático dos SF e passe apenas a estar disponível nos serviços para os quais foi enviado. Assim torna-se impossível realizar o controlo do stock destes produtos no sistema informático, tornando as tarefas de verificação e de validação mais complicadas. Ainda neste âmbito, muitas vezes ocorre a acumulação de medicação nos stocks dos serviços dificultando a verificação dos prazos de validade.

A maioria dos serviços clínicos da ULSCB possui armazéns avançados. A aplicação destes armazéns tem como vantagem o facto de permitir um maior controlo sob todo o percurso do medicamento, uma vez que, quando algum produto é retirado do stock, para ser administrado, deve ser efetuado um consumo ao doente, através de registo.

Ainda no âmbito dos armazéns avançados, tive a oportunidade de participar na aplicação do procedimento dos medicamentos LASA, isto é, medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes. Assim, no serviço clínico das especialidades II realizei a etiquetagem das gavetas dos armazéns avançados em função da Norma nº 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015 da Direção Geral da Saúde (DGS) e do procedimento interno da ULSCB relativo a esta matéria (9). A minha tarefa consistiu na substituição das etiquetas antigas pelas novas quando já se encontravam aplicadas as normas LASA e ainda colocar uma sinalética relativa aos medicamentos que se encontravam nos armazéns avançados em várias dosagens, sendo que, o sinal verde era aplicado à dose mais baixa, o sinal amarelo à dose intermédia e o sinal vermelho à dose mais elevada.

### 3.3. Pyxis

O Pyxis é um sistema mais atual, semi-automatizado, designado por reposição de stock por níveis. Trata-se de um sistema de distribuição semi automatizado, onde estão armazenados fármacos em quantidades pré-estabelecidas pelos serviços clínicos juntamente com os farmacêuticos. Este sistema de armazenamento e distribuição de medicamentos apresenta-se sob a forma de um armário que contém no seu interior a medicação dividida por gavetas, possuindo diferentes níveis de controlo e acesso.

Este sistema Pyxis é composto por um terminal informático presente na farmácia, designadamente, na sala dos farmacêuticos. Este terminal permite verificar os níveis de stock de todos os medicamentos, assim como permite gerir a necessidade de uma reposição de medicação em qualquer um dos serviços. Neste âmbito, em função das necessidades pode criar-se uma reposição de stock a máximos ou a mínimos (Anexo VIII) para reabastecimento do Pyxis, sendo que, a reposição a máximos apenas pode ser realizada por um farmacêutico.

Após validação da prescrição por parte do farmacêutico, o enfermeiro acede ao sistema através de registo biométrico, ficando com acesso à listagem de medicamentos prescritos para cada doente. Em função do tipo de acesso, ou seja, do nível de segurança, aquando da retirada dos medicamentos pode ter-se acesso à prateleira inteira quando o nível de segurança seja mais reduzido, ao compartimento quando o nível de segurança é intermédio e por vezes, quando o nível de segurança é máximo, como é o caso dos estupefacientes, apenas se tem acesso ao número de doses que vão ser administradas.

Na ULSCB os serviços clínicos que contam com este tipo de sistema são o serviço de urgência, o bloco operatório central, o serviço de diálise e a unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP), pois, devido à condição clínica dos doentes internados nestas unidades, há necessidade de alterações e ajustes terapêuticos constantes.

Tratando-se de uma tecnologia inovadora, o Pyxis reduz a possibilidade de eventuais erros de medicação, contribuindo assim para a melhoria da qualidade e da eficácia associada ao uso da medicação.

Ao nível deste sistema, tive a oportunidade de participar no reabastecimento do Pyxis acompanhado por um TDT, assim como também realizei em conjunto com uma farmacêutica o levantamento de estupefacientes utilizados durante o mês de Fevereiro na UCIP.

### 3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

Devido a situações de emergência, em que os medicamentos não podiam ser assegurados pelas farmácias comunitárias e também pela necessidade de haver uma maior vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, assim como das terapêuticas instituídas, surgiu a necessidade de se realizar a dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, por parte dos SFH (3). Neste contexto, as próprias patologias, a potencial carga tóxica associada aos fármacos utilizados no tratamento destas, e ainda os elevados custos económicos, uma vez que, certos medicamentos só são totalmente comparticipados se forem dispensados pelos SFH, levam também a esta maior vigilância e controlo, que só se torna possível em regime de ambulatório (1,3).

Neste âmbito, a evolução da tecnologia do medicamento permite aos doentes realizar os seus tratamentos em regime de ambulatório, o que se torna extremamente vantajoso para estes na medida em que há uma redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar, há uma redução dos riscos inerentes a um internamento e ainda há a possibilidade do doente continuar o seu tratamento em ambiente familiar (1).

De modo a que o sistema de distribuição em ambulatório atinja os objetivos a que se propõe, as condições devem ser as apropriadas para que tais metas se atinjam. Assim, a dispensa em ambulatório deve ser realizada por farmacêuticos hospitalares, apoiados por um sistema informático e em instalações reservadas, garantindo sempre a privacidade do doente (1). As instalações da ULSCB, além disto, cumprem ainda o requisito de ter um acesso exterior aos SF, de local acessível e perto das consultas que os doentes frequentam, assim como a sala de trabalho tem as condições adequadas para conservação e dispensa dos medicamentos em causa. Os medicamentos dispensados aos doentes encontram-se correctamente embalados e identificados, e é prestado um serviço de informação e aconselhamento por farmacêuticos com o objetivo de implementar a correta utilização da medicação, assim como promover a compliance.

O sistema de dispensa em ambulatório da ULSCB está ainda equipado com um sistema informático, através do qual se pode aceder ao perfil farmacoterapêutico do doente, aos medicamentos que devem ser dispensados, à patologia, às reacções adversas e aos custos envolvidos.

Na ULSCB a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório está a cargo de um farmacêutico hospitalar, sendo que se encontra sempre outro de prevenção. A distribuição de medicamentos em ambulatório é efetuada normalmente para períodos máximos de 1 mês, à excepção de doentes oncológicos em que, na maior parte das vezes, a dispensa é efetuada de modo a que o doente possa fazer a sua terapêutica completa entre consultas e ainda situações devidamente justificadas e autorizadas pela CFT para períodos mais longos. O horário de funcionamento do ambulatório dos SFH da ULSCB é das 9 horas às 16 horas de segunda a quinta e das 9 horas às 14 horas na sexta feira, encontrando-se encerrado ao fim de semana.

A distribuição de medicamentos em ambulatório implica uma cedência gratuita de determinados medicamentos legislados (Anexo IX), relativos ao serviço de consulta externa (10). Ainda assim, determinados medicamentos, mesmo que não se encontrem legislados (3), podem também ser dispensados de forma gratuita. Estes casos devem ser devidamente autorizados pelo CA, sendo que, são casos de medicamentos que se destinam a patologias crónicas e, como tal, pertencem a grupos 100% comparticipáveis (11,12). Assim, se este tipo de medicamentos for prescrito na consulta externa da ULSCB e este processo seja aprovado

pelo CA, estes medicamentos podem também ser dispensados em ambulatório de forma gratuita.

No ato da dispensa da medicação, todo o processo implícito é registado no programa informático, isto é, começa-se por introduzir o número do processo ou nome do doente, surgindo posteriormente todas as informações relativas este, entre as quais a terapêutica prescrita e a patologia associada. De seguida regista-se a quantidade dispensada, o lote do medicamento e a legislação que se aplica. Depois de ser introduzida toda a informação é gerado um número de imputação correspondente à cedência que deve ser apontado. Este tipo de programa torna-se extremamente útil na medida que permite verificar o estado atual da prescrição, isto é, o número de medicamentos que já foram fornecidos e o número que ainda se encontra pendente e disponível para fornecer ao doente na altura devida. Assim, através deste registo informático, é possível ao farmacêutico detetar eventuais alterações na prescrição médica e ainda verificar a compliance do doente.

As cedências efetuadas na dispensa em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico responsável sendo registadas na modalidade definida pelos serviços financeiros, para posterior faturação. Estas receitas faturáveis são enviadas para a respetiva Administração Regional de Saúde ou para a ACSS dependendo da situação. Além disto, é também enviado mensalmente ao INFARMED, o formulário com o registo de cedências de medicação aos doentes.

Outro caso particular que se verifica no sistema de dispensa em ambulatório é a possibilidade de determinadas prescrições não serem emitidas na consulta externa da ULSCB. Nestes casos, desde que os medicamentos prescritos estejam ao abrigo da legislação que permita a dispensa em ambulatório, estes são dispensados, sendo os custos posteriormente albergados pela instituição responsável pela prescrição.

O farmacêutico responsável pela distribuição em ambulatório não se deve limitar a dispensar o medicamento na dose e condições correctas, acompanhado de informação para uma adequada utilização, mas deve também contribuir para a deteção de reacções adversas que possam surgir da utilização dos medicamentos dispensados. Neste âmbito, é função do farmacêutico participar em programas de monitorização e colaborar com o Sistema Nacional de Farmacovigilância, na deteção de reacções adversas e sua consequente notificação para o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) do INFARMED (3).

### 3.5. Distribuição de Medicamentos de Circuitos Especiais

De acordo com o Manual de Farmácia Hospitalar, bem como do Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, os circuitos especiais de distribuição englobam os medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos, os hemoderivados, os citotóxicos e os medicamentos em ensaio (1,3).

#### 3.5.1. Distribuição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos (MEP) atuam ao nível do sistema nervoso central, sendo que, alguns têm janela terapêutica estreita, além de condicionarem dependência psíquica e física, assim como fenómenos de tolerância. Perante este cenário, a possibilidade ocorrerem abusos no seu consumo é bastante elevada. Tendo em conta estas características, verifica-se a existência de legislação especial, pelo que, todo o circuito de MEP deve estar a cargo de um farmacêutico (13).

Neste âmbito, a legislação existente que regula o circuito destes medicamentos tem como objetivos diminuir a potencial criminalidade associada ao seu uso, nomeadamente o tráfico

de estupefacientes praticado pelas organizações criminosas, aumentar o controlo e fiscalização de todas as substâncias usadas nos serviços de saúde que possam ser usadas no fabrico clandestino de MEP, e ainda adotar medidas capazes de reforçar e complementar as previstas na convenção de estupefacientes de 1961. Assim, todos os medicamentos que contenham os princípios ativos englobados no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro, são sujeitos a controlo especial quando usados em meio hospitalar (13).

Na ULSCB, os MEP são armazenados num cofre na sala dos farmacêuticos, de acesso restrito aos farmacêuticos delegados a este circuito especial. A distribuição dos MEP pode ser realizada através da distribuição clássica ou através de distribuição mediante o sistema Pyxis. Relativamente à distribuição tradicional, o processo inicia-se com a requisição do medicamento que só é possível quando acompanhada do Anexo X (Anexo IV) (14), devidamente preenchido com informações como o serviço requisitante, a assinatura do diretor do serviço, o medicamento requisitado, a forma farmacêutica, a dosagem, o nome do doente e a quantidade total requisitada. Uma vez verificado o correto preenchimento do Anexo X, o farmacêutico responsável pela área coloca os medicamentos requisitados em sacos individualizados para cada serviço e dá a saída informática dos medicamentos, gerando um n.º de consumo de medicamento que é anotado no Anexo X. É de salientar que a entrega de MEP pedidos está acompanhada por um registo de distribuição com numeração sequencial. Após a análise e a verificação, o farmacêutico assina o anexo X e entrega o saco com a medicação a um dos auxiliares da farmácia que o transporta até ao serviço. Antes de levar a medicação para o serviço requisitante, o auxiliar tem de assinar o Anexo X. Relativamente a este anexo, permanece um duplicado num arquivo dos SF e o original segue para o serviço requisitante. Por fim, o enfermeiro deve preencher o original com os nomes dos doentes aos quais foram administrados os medicamentos, tal como as quebras e medicamentos que não foram utilizados, assim como também deve ser preenchido o campo referente ao representante do serviço clínico. O original é devolvido aos serviços farmacêuticos e arquivado junto ao duplicado, durante um período mínimo de cinco anos.

Relativamente à distribuição de MEP no Pyxis, este processo só pode ser realizado por um farmacêutico, nomeadamente aqueles que se encontram responsáveis por este circuito. Relativamente a este tipo de distribuição, o farmacêutico responsável tem ainda a função de no final de cada mês fazer o controlo da medicação que foi retirada do Pyxis, realizando-se neste processo a contagem de MEP usados e a discriminação dos doentes que os usaram. Este levantamento é finalmente assinado pelo farmacêutico que o realizou e pelo diretor do serviço.

Neste contexto, tive a oportunidade de acompanhar todo o circuito ao nível dos SF e ainda pude observar o processo de controlo relativo à utilização de MEP a partir do Pyxis no serviço clínico da UCIP.

### 3.5.2. Distribuição de Hemoderivados

Medicamentos hemoderivados consistem nos produtos que derivam do sangue ou plasma humanos, facto do qual advém o elevado risco de contaminação e consequente transmissão de doenças infecciosas. Na eventualidade de um doente apresentar uma doença infecciosa transmissível pelo sangue, é importante existir um método que estabeleça uma relação de probabilidade/casualidade entre a administração de um derivado do sangue e o surgimento dessa mesma doença. Assim, os hemoderivados constituem também um dos circuitos especiais que se encontram na farmácia hospitalar.

A dispensa e aquisição destes produtos é legislada pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (15). Neste âmbito, é imperativo o registo hospitalar dos hemoderivados cedidos, de modo a que se possam reunir dados referentes a lotes, fabricantes, distribuidores e

doentes envolvidos, sendo obrigatório por lei que os registos sejam arquivados durante um período mínimo de vinte anos.

Todas as atividades referentes à requisição, distribuição e administração de Hemoderivados têm de ser registadas na ficha modelo em anexo presente no Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, sendo este modelo constituído por 2 vias - Via Farmácia (Anexo X) e Via Serviço (Anexo XI). De modo a que se possa dispensar os hemoderivados, estes impressos têm que ser inicialmente preenchidos pelo serviço requerente. Assim, após estes impressos serem preenchidos com a identificação do médico e do doente e com o hemoderivado em causa, a dose/frequência, a duração do tratamento e o diagnóstico/justificação clínica, nos quadros A e B, respetivamente, o farmacêutico faz a validação e preenche o quadro C, que contém informações como o registo de distribuição que contém o medicamento distribuído e as quantidades, a numeração sequencial do registo, lote, quantidade e laboratório de origem. O farmacêutico assina a requisição e procede à dispensa do hemoderivado, dando saída ao nível do programa informático que gera um n.º de consumo que é, em seguida, anotado no impresso original.

Ainda neste contexto, é de referir que, no ato da dispensa, cada embalagem de um produto hemoderivado é devidamente etiquetada com os dados referentes ao doente, antes de sair dos SF. Trata-se de mais uma medida de segurança aplicada neste circuito, de modo a que não haja confusões relativas ao destinatário da medicação. Além disso, este tipo de circuito permite que, caso haja um problema com um dos lotes, todos os medicamentos pertencentes a esse mesmo lote sejam facilmente rastreados e conseqüentemente retirados de circulação.

O impresso relativo à Via Farmácia é arquivado nos SF enquanto a Via Serviço segue junto da medicação e é mantida junto do processo do doente no respetivo serviço clínico. Por sua vez, no serviço devem ser registadas todas as administrações de hemoderivados no impresso que seguia com a medicação, ou seja, a Via Serviço. Caso, por algum motivo particular, o hemoderivado cedido não seja administrado, este deve ser devolvido aos SF juntamente com a Via Serviço e com registo de administração devidamente preenchido, declarando a não administração.

Neste âmbito, pude participar neste circuito, nomeadamente na etiquetagem de embalagens de hemoderivados, sendo que, ainda observei várias vezes a forma de preenchimento dos impressos aplicados no circuito, nomeadamente a Via Farmácia.

### 3.5.3. Distribuição de medicamentos para Ensaios Clínicos

No âmbito dos Ensaios Clínicos (EC), os SF são responsáveis pela distribuição e controlo de todos os medicamentos em ensaio no hospital pelo que o Farmacêutico delegado para esta área deverá fazer parte das comissões de ética (3).

A realização dos EC está dependente da autorização do Conselho de Administração, pelo que, a receção de amostras só deverá ser feita mediante essa mesma autorização. É de extrema importância haver uma sala e um armário destinados somente aos EC, onde devem ser colocadas as amostras devidamente identificadas e etiquetadas, referindo que se destinam apenas para a aplicação em EC, procedimento este que é criteriosamente cumprido nos SF da ULSCB. No rótulo de cada amostra deve estar discriminado o código do protocolo, o número de unidades e forma galénica, a via de administração, o número do lote, o prazo de validade, o nome e direção da entidade farmacêutica elaboradora, as condições especiais de conservação e a inscrição “amostra para ensaio clínico”, sendo que todas estas informações podem ser confirmadas no arquivo dos EC onde se encontram os impressos relativos a cada amostra em estudo.

Após a realização dos controlos, os SF confirmam a entrega das amostras. Esta confirmação é específica de cada ensaio, podendo esta ser feita através do sistema informático ou via telefone.

#### 3.5.4. Distribuição de citotóxicos

Os citotóxicos são medicamentos utilizados quer como antineoplásicos quer como imunomoduladores, ou seja, no tratamento do cancro e de outras doenças como por exemplo a artrite reumatóide. Geralmente actuam interferindo no crescimento e proliferação celular, pelo que, habitualmente são fármacos altamente tóxicos para as células, nomeadamente podem ter efeitos genotóxicos, mutagénicos, teratogénicos e carcinogénicos (16).

Na ULSCB os citotóxicos são armazenados segundo a ordem alfabética, em armários distintos, um para os que não necessitam de refrigeração e outro para os que necessitam, ambos com fechadura de segurança, e que estão situados na sala de distribuição em dose unitária.

Neste âmbito, todo o procedimento da ULSCB que envolve os citotóxicos é fundamentado no maior rigor e cuidados possíveis. Assim, o circuito inicia-se com a prescrição médica, sendo esta devidamente validada pelo farmacêutico. Após a validação, procede-se à emissão do protocolo de produção e dos respectivos rótulos, sendo que, os rótulos se imprimem em triplicado. O primeiro rótulo é para colocar no recipiente onde se encontra o produto, o segundo rótulo é para colocar na proteção que se coloca à volta do recipiente e finalmente o terceiro rótulo é para colocar na caixa estanque que transporta o produto.

Posteriormente realiza-se a preparação do citotóxico, processo que descreverei mais à frente. Há que ter em conta que, após a preparação, os citotóxicos, pelas suas características, não devem ser enviados conjuntamente com a restante terapêutica (3).

## 4. Farmacotecnia

Atualmente são poucos os medicamentos que se preparam a nível hospitalar, ao contrário daquilo que acontecia no passado, uma vez que a área da produção está amplamente entregue à indústria. Ainda assim, com a contínua evolução dos cuidados de saúde, nomeadamente com a aplicação de terapêuticas adaptadas especificamente a cada doente, é imprescindível que haja uma maior cuidado farmacêutico relativo ao doente. Este facto não é diferente nos SF da ULSCB pois a maioria da medicação já vem previamente preparada a partir das indústrias. Ainda assim, tal como no geral, as preparações que se fazem nos SF da ULSCB destinam-se sobretudo a doentes individuais e específicos, como é o caso das fórmulas pediátricas, ao reembalamento para distribuição em doses unitárias, a preparações assépticas, nomeadamente soluções e diluições de desinfectantes e ainda a preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas (1,3).

A farmacotecnia divide-se em várias áreas, sendo cada uma da responsabilidade de um farmacêutico competente, que tem sempre por base na preparação de medicamentos as Boas Práticas e legislação em vigor (1,3,17,18).

O campo da farmacotecnia é, portanto, essencial no que respeita à preparação de medicamentos que apresentem um cariz de qualidade, eficácia e segurança, sendo que, por qualidade entende-se o conjunto das actividades realizadas com o objectivo de garantir que o medicamento possui a qualidade requerida para o uso previsto (18).

Em seguida, abordarei cada uma das áreas inerentes à farmacotecnia dos SF da ULSCB.

### 4.1. Manipulação galénica não estéril

Tal como já referi anteriormente, este tipo de preparações visa, sobretudo, um melhor ajuste da dose a um paciente em específico ou pode tratar-se também de uma forma de facilitar a administração da terapêutica.

A preparação de manipulados não estéreis inicia-se com uma prescrição médica. Esta prescrição pode visar satisfazer quer um doente internado, quer um doente em regime ambulatorio, assim como pode ser um pedido para reposição de stock (RS) na enfermaria de um serviço clínico. É de salientar que nos SF da ULSCB o processo de preparação do manipulado se encontra a cargo de um farmacêutico.

Assim, após a validação da prescrição médica e antes de dar início à preparação do manipulado, a ficha de preparação do respetivo manipulado deve ser impressa. Na ficha de preparação encontram-se discriminadas as características das matérias-primas utilizadas, o procedimento a realizar e a identificação das características do produto final, através dos ensaios de verificação. Esta ficha serve também para que o farmacêutico rubrique cada passo efetuado, sendo que, após a finalização do manipulado estas fichas são arquivadas. Anexado às fichas de preparação, arquiva-se uma cópia do rótulo do produto final, onde consta a DCI, a dosagem, a forma farmacêutica, a quantidade, a validade, o número de lote, entre outras informações que possam ser necessárias.

Relativamente à validade, é sempre necessário considerar que estamos perante preparações extemporâneas, pelo que, a sua aplicação deverá ser realizada num curto espaço de tempo. Além disto, temos de ter em conta, a forma farmacêutica, especialmente as soluções aquosas são mais susceptíveis à degradação, o mecanismo de degradação do fármaco, os excipientes que constituem o manipulado, como por exemplo conservantes e antioxidantes e ainda o tipo de embalagem. Ainda neste âmbito, quando não possuímos informação proveniente da literatura que nos permita estabelecer a estabilidade de um medicamento manipulado, devem seguir-se as regras definidas pelo Formulário Galénico Português, representadas pela tabela 1, para a atribuição de prazos de validade.

Tabela 1. Regras gerais para a atribuição dos prazos de utilização dos medicamentos manipulados (FGP)

Preparações sólidas ou soluções não aquosas	Substância ativa é obtida através de um produto industrializado	25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade sem exceder os 6 meses
	Substância ativa é obtida através de matéria-prima individualizada	6 meses
Preparações líquidas aquosas	Substâncias ativas nos estado sólido	14 dias (conservação entre 2-8°C)
Restantes preparações		Deve corresponder à duração do tratamento sem exceder os 30 dias

Todos os processos de preparação, embalagem, rotulagem e controlo de qualidade dos medicamentos manipulados são realizados na sala destinada para esse efeito, designada de sala dos manipulados. Há que ter em conta que todo o material utilizado é certificado de modo a garantir a qualidade do mesmo.

Neste contexto, tive a oportunidade de preparar uma série de manipulados que eram necessários ter preparados para qualquer eventualidade, nomeadamente xarope simples, solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V), gel de metilcelulose a 1%, gel de metilcelulose a 2%, concentrado de parabenos, veículo para a preparação de soluções e suspensões orais e um veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar. No âmbito da dispensa em ambulatório tive de preparar uma solução oral de citrato de sódio a 10% (m/V) e ácido cítrico a 6% (m/V) isenta de açúcar para um doente pediátrico, de acordo com a ficha de preparação (Anexo XII). Noutro âmbito, neste caso numa situação de um pedido de reposição de stock (RS) do serviço de consulta externa de otorrinolaringologia (Anexo XIII) preparei de acordo com a ficha de preparação (Anexo XIV) uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação.

## 4.2. Manipulação galénica estéril

De acordo com as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar e com o Manual de Farmácia Hospitalar, bem como da legislação em vigor que abrange esta matéria, determina-se que o fabrico de medicamentos e preparações estéreis necessita de cuidados especiais, de modo a minimizar a contaminação microbiológica e a existência de pirogénios. Neste contexto, a preparação efetua-se em salas de preparação, sendo estas áreas limpas com antecâmaras de passagem obrigatória para pessoas e materiais, onde o pessoal deixa a roupa que traz do exterior, equipando-se com o vestuário adequado, luvas, toucas e máscara com que irá trabalhar na sala de preparação. Estas áreas limpas têm de ser mantidas num estado de limpeza convencionado para estas áreas e alimentadas com ar adequadamente filtrado (1,3,7).

No âmbito da preparação de manipulados estéreis inserem-se as misturas para nutrição parentérica, a reconstituição de fármacos citotóxicos e as preparações extemporâneas estéreis.

### 4.2.1. Manipulação da Nutrição Parentérica

Nos SF da ULSCB, embora o processo de validação da prescrição médica seja naturalmente função do farmacêutico responsável por esta área, a preparação da nutrição parentérica em si não é efetuada por farmacêuticos devido à falta de recursos humanos para garantir a preparação nas condições estipuladas na legislação em vigor. Assim, o processo de

preparação da nutrição parentérica é realizado por enfermeiros que se deslocam à farmácia a fim de produzir o manipulado.

#### 4.2.2. Preparações Extemporâneas Estéreis

Tal como no caso anterior, devido às limitações físicas que impedem que se cumpram as normas estabelecidas pela legislação em vigor, bem como pela falta de recursos humanos, este tipo de preparações não é da responsabilidade dos SF da ULSCB.

#### 4.2.3. Preparação dos Medicamentos Citotóxicos

A preparação de citotóxicos nos SF da ULSCB realiza-se numa sala apropriada e designada de sala dos citotóxicos. Esta sala encontra-se em condições de assepsia e conta com a presença da câmara de fluxo laminar vertical. Assim, o farmacêutico, antes de realizar a manipulação do citotóxico, deverá ter em atenção uma série de etapas que garantam a sua proteção, assim como a assepsia do meio de preparação.

Neste sentido, a sala de preparação de citotóxicos dos SF da ULSCB está dividida em 3 secções. Numa primeira fase, que constitui o vestiário, devemos deixar de fora tudo o que não seja necessário para a preparação do manipulado. Numa segunda secção, que constitui a antecâmara, o farmacêutico realiza a higiene das mãos e veste-se de forma apropriada, nomeadamente com a touca, máscara, bata, luvas e botas, sendo estes materiais todos descartáveis. É de salientar que no sistema de duas portas de ligação à antecâmara é imperativo que uma porta esteja fechada enquanto a outra estiver aberta.

Após este passo, o farmacêutico entra na última secção, ou seja, na sala de preparação em si, onde se encontra a câmara de fluxo laminar e procede à preparação do citotóxico de acordo com o protocolo previamente imprimido. Esta sala de preparação conta com o ar devidamente condicionado e filtrado e há uma pressão positiva dentro da sala, embora negativa em relação à antecâmara para reduzir a contaminação da sala pelo ar exterior e proteger o operador e o exterior de possíveis contaminações por citotóxicos.

É de notar que é protocolo interno da ULSCB estarem sempre 3 farmacêuticos envolvidos neste processo. O primeiro farmacêutico é responsável por ficar na primeira secção, posterior à antecâmara, e irá colocar os produtos necessários à preparação do citotóxico na sala de preparação através de uma janela de dupla porta, como meio de fornecimento asséptico de matérias primas. Os outros dois farmacêuticos são responsáveis pela preparação do citotóxico, de acordo com o protocolo impresso, uma vez que todos os passos envolvidos na preparação deste implicam uma dupla verificação. À preparação do citotóxico estão, naturalmente, associadas todas as medidas de assepsia, como a desinfecção da câmara com álcool a 70% antes e depois de cada preparação, assim como do material envolvido na preparação do citotóxico, bem como do próprio recipiente que contém a preparação final.

O material utilizado para a preparação deste tipo de manipulados é devidamente descartado no final da preparação, assim como o citotóxico remanescente, sendo estes descartados para o contentor apropriado. A sala de citotóxicos da ULSCB conta ainda com a existência de kits de contenção de derrames.

Após a preparação, todo o processo é duplamente revisto para detetar eventuais erros que possam ter ocorrido durante a preparação. Caso não se verifiquem erros, o citotóxico é devidamente acondicionado numa caixa estanque que garante a sua conservação e integralidade durante o transporte. O protocolo impresso é arquivado de modo a que conste nos SF o registo de citotóxicos preparados.

Os citotóxicos, pelas suas características, não devem ser enviados conjuntamente com a restante terapêutica. No entanto, na ULSCB, apesar de seguirem juntamente com os módulos de cada serviço, vão, como já referi, acondicionados no interior de caixas estanques (3).

No âmbito deste circuito, tive a oportunidade de participar na preparação de um citotóxico, concretamente, na reconstituição de mitomicina (Anexo XV), sendo que tive como função a dupla verificação de todo o processo realizada pela farmacêutica que preparou o citotóxico.

#### 4.2.4. Reembalamento

O processo de reembalamento aplica-se a todos os medicamentos que estão inseridos num determinado conjunto de situações, isto é, quando estes não se encontram acondicionados em dose unitária pelo laboratório produtor/fornecedor, quando a identificação é insuficiente ou, por qualquer outra razão pertinente, necessitem de reembalagem hospitalar.

Assim, qualquer medicamento que se encontra nas situações anteriormente citadas é prontamente encaminhado para a sala de reembalagem. Esta sala é separada fisicamente das restantes áreas de trabalho, mas contígua à área de preparação de dose unitária, sendo este o local onde se procede à reembalagem.

O processo de reembalamento consiste então numa operação de embalagem de medicamentos em dose unitária de forma a assegurar a sua completa identificação, protecção mecânica, estanquicidade, protecção da acção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e actividade farmacológica, sendo que, para tal, são reembalados numa fita que confira estas propriedades (Anexo XVI).

Na ULSCB, todo o procedimento que envolve o reembalamento está bem estruturado e as tarefas estão bem repartidas. Neste âmbito, os auxiliares executam a limpeza das áreas de trabalho, recolhem os medicamentos e materiais para reembalagem e procedem à reembalagem em dose unitária manual e semi-automática de acordo com as indicações do TDT e do farmacêutico. Quanto ao TDT, este é responsável por preparar e executar o processo de reembalagem em dose unitária, prestar apoio aos auxiliares na recolha dos medicamentos para reembalagem, conferir a conformidade da informação do rótulo de identificação do medicamento e apoiar os auxiliares na arrumação dos medicamentos reembalados, após libertação do lote pelo farmacêutico. Por seu lado, o farmacêutico é responsável por supervisionar todo o processo de reembalagem em dose unitária, sendo também responsável pela libertação dos lotes, além de proceder periodicamente à actualização dos dados do programa de reembalagem, assim como fornecer informação activa e passiva aos TDT e aos auxiliares acerca do processo de reembalagem.

No processo de reembalamento pode ou não existir a necessidade de retirar o fármaco do seu blister original. Assim, no caso dos medicamentos que são para reembalar no seu blister original, este é dividido unitariamente e elabora-se o rótulo com o DCI, forma farmacêutica, validade, lote e laboratório. A data de validade atribuída é a descrita na embalagem original do medicamento uma vez que este não foi removido do blister original. Após o reembalamento ser realizado na máquina *Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc.*, o farmacêutico responsável efetua a verificação visual da fita do medicamento reembalado e consequentemente valida e liberta a fita do medicamento reembalado. Por outro lado, em caso de haver necessidade de fracionamento do medicamento, ou quando, por outro motivo, tenha de ser removido do seu blister original, o farmacêutico responsável por esta área verifica se as características do produto permite a fração. Caso seja possível, este é retirado do seu blister original e fracionado. Após a elaboração do respetivo rotulo, é realizado o embalamento das várias frações resultantes do medicamento original. A validade atribuída é normalmente de 1 ano, podendo haver exceções nos casos em que a data presente na embalagem original do medicamento é inferior a um ano, pelo que, neste sentido assume-se

essa mesma data. Tal como no primeiro caso, efetua-se a verificação visual da fita do medicamento reembalado e o farmacêutico valida e liberta a fita do medicamento reembalado.

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir à reembalagem processada pelo sistema semi-automático, assim como trabalhar com a máquina de reembalamento Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc. participar e, ainda, participar no procedimento de validação.

## 5. Ensaio Clínicos

Os EC consistem em "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia" (19).

Relativamente aos EC que decorrem nos SF da ULSCB, existe um farmacêutico responsável por esta área. Esse farmacêutico é responsável por todo o circuito que envolve o medicamento em ensaio, como já expliquei anteriormente, e é ainda obrigatório que faça parte da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, tendo como função nesta comissão a avaliação dos protocolos de cada EC (19).

Na ULSCB, o farmacêutico destacado para esta área é então responsável por receber, armazenar, preparar, dispensar, recolher, devolver/destruir os medicamentos em ensaio, bem como realizar os devidos registos dos EC e arquivá-los.

Os SF da ULSCB contam com uma sala própria, destinada unicamente ao desenvolvimento de EC, que se encontra permanentemente trancada e apenas pessoal autorizado tem acesso. Esta sala possui as estruturas adequadas aos EC, nomeadamente um armário onde se podem guardar quer os medicamentos em ensaio quer os arquivos confidenciais de cada um dos EC, respeitando assim a lei da proteção de dados pessoais (20). A sala conta também com um termo-higrómetro que faz uma leitura automática da temperatura e humidade do ambiente, ficando esta registada no sistema informático. Este sistema está programado para emitir alarmes sempre que surjam desvios de temperatura significativos, que possam por em causa a estabilidade dos medicamentos em ensaio. Uma das lacunas desta sala nos SF da ULSCB é não contar com um frigorífico, necessário para determinados medicamentos; assim, quando se verifica um destes casos, os próprios laboratórios fornecem um frigorífico de pequenas dimensões que é colocado nesta sala.

Para que um EC se realize é necessário cumprir-se uma série de etapas. Inicialmente, o promotor do EC tem de submeter o respetivo protocolo à aprovação pelo INFARMED. Após a aprovação, é função do promotor visitar as diversas instituições e identificar centros de estudo interessados, assim como equipas de investigação e potenciais participantes. Na ULSCB, em todo este processo em que o promotor visita os SF, este contacta apenas com o farmacêutico responsável por esta área, pois nem mesmo os restantes farmacêuticos do serviço, que não estão incluídos nesta área, podem ter conhecimento dos conteúdos das reuniões. Nesta visita do promotor, o farmacêutico deve aproveitar para esclarecer qualquer tipo de dúvidas relativas ao EC que irá ocorrer.

Quando o EC é aprovado pelo INFARMED, o promotor deve submeter o protocolo do ensaio ao CA da ULSCB, sendo que, quando o EC é autorizado, o CA envia uma notificação de aprovação para os SF, ao farmacêutico responsável por esta área, e é agendada a visita de início com toda a equipa de investigação com o intuito de rever detalhadamente todos os procedimentos do protocolo relativos ao EC antes do seu início.

A receção deste tipo de medicamentos é efetuada diretamente na sala de EC, pelo farmacêutico responsável por esta área, o qual deve verificar quer as condições de transporte, quer as condições de entrega. O farmacêutico responsável por esta área deve ainda preencher o "Formulário de Receção da Medicação", onde se regista a data de receção, a quantidade recebida, o lote, a validade e o stock. Este formulário é arquivado nos SF, sendo uma cópia enviada ao promotor. Caso se verifique alguma situação em que não haja conformidade entre o recebido e o conferido, a medicação é colocada em quarentena até esclarecimento da situação.

A dispensa deste tipo de medicação só é realizada após a confirmação do EC, da terapêutica e da quantidade a dispensar, e após disponibilizar todas as informações

necessárias ao doente. O farmacêutico responsável regista a data de dispensa, o número do doente, a quantidade e o lote, no “Formulário de Dispensa do Medicamento Experimental”.

É também responsabilidade do farmacêutico calcular a taxa de adesão à terapêutica para posterior comunicação da mesma ao investigador principal. Para tal, o cálculo é realizado em função das embalagens vazias ou respetivos rótulos e das embalagens excedentárias. Assim, quando o doente retorna aos SF tem de devolver quer as embalagens vazias, quer as excedentárias. Todas as devoluções são registadas pelo farmacêutico no “Formulário de Contabilização do Medicamento Experimental”, assim como a data de devolução, a quantidade utilizada e não utilizada, bem como a quantidade não devolvida. Os medicamentos devolvidos devem ser armazenados num local apropriado, de modo a que não haja confusões entre estes e os medicamentos experimentais a dispensar.

Quanto à medicação devolvida, esta é colocada dentro de sacos devidamente identificados que são armazenados até à visita de monitorização em armário próprio e realiza-se o preenchimento do “Formulário de Devolução ao Promotor de Medicamentos em Ensaio Clínico”.

Após a finalização do EC, o monitor recolhe toda a medicação que sobrou e verifica toda a documentação envolvida no ensaio clínico, sendo esta posteriormente arquivada num dossier, sendo que esta deve ser guardada durante 15 anos.

Durante o meu período de estágio nos SF da ULSCB, realizou-se uma reunião entre o farmacêutico responsável pela área dos ensaios clínicos e uma equipa de investigação que iria desenvolver um ensaio clínico na ULSCB.

## 6. Farmácia Clínica

### 6.1. Acompanhamento da visita médica

Sendo o doente o foco principal de uma equipa que presta cuidados de saúde hospitalares, é cada vez mais imprescindível que essa mesma equipa possa contar com uma série de elementos que a tornem multidisciplinar e apetrechada com o maior conhecimento possível, para benefício do próprio doente. O farmacêutico é um profissional essencial e cada vez mais presente neste tipo de equipas, pelo que, é uma realidade a atual participação do farmacêutico clínico nas visitas médicas.

O farmacêutico enquanto profissional especialista do medicamento deve ter a responsabilidade de ter uma atitude crítica e fundamentada relativa à terapêutica instituída ao doente, incluindo esquemas posológicos, formas farmacêutica e consequentes vias de administração de medicamentos, deteção de efeitos secundários e interações.

Outra responsabilidade inerente ao farmacêutico que participa na visita médica é verificar se os protocolos de antibioterapia estão a ser aplicados corretamente, bem como, apresentar, mais uma vez, uma atitude crítica e fundamentada no que diz respeito à avaliação do doente, após este terminar o tempo de terapêutica antimicrobiana protocolada. Neste sentido, é importante que as decisões sejam tomadas em equipa, tendo sempre por base o estado atual do doente mas também o atual cenário das resistências aos antibióticos, sendo que, neste sentido, se deve considerar a cessão de terapêutica antimicrobiana ou uma eventual troca de antibiótico.

Neste âmbito, a principal preocupação o farmacêutico nestas equipas multidisciplinares deve ser contribuir com o seu conhecimento técnico e científico para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde prestados ao doente.

Durante o meu período de estágio, participei na visita médica relativa ao serviço de ortopedia. Neste contexto, a visita médica do serviço clínico de ortopedia inicia-se com a reunião de toda a equipa, nomeadamente os vários médicos deste serviço, alguns dos enfermeiros e o farmacêutico. Em seguida, quarto a quarto, cada médico apresenta os processos clínicos dos seus doentes, bem como novos dados relevantes em relação àqueles que já se encontravam na visita anterior. Quanto aos enfermeiros e farmacêuticos, anotam informações que sejam importantes, no que respeita ao seu campo de ação e podem, eventualmente com essas informações, intervir de forma pertinente para melhorar os cuidados dos doentes.

No final da visita médica, o farmacêutico reúne-se com o enfermeiro e, em conjunto, fazem uma revisão da terapêutica do doente, nomeadamente do regime terapêutico que o doente já fazia antes de ser internado e do regime que passou a fazer após o internamento. Na visita médica que acompanhei, foram detetadas várias incoerências, nomeadamente entre doses diferentes que o doente fazia antes e depois do internamento. Neste contexto, foi detetada uma dosagem errada de Bisoprolol, uma vez que o doente antes do internamento fazia a dose de 5 mg e atualmente encontrava-se a fazer a de 2,5 mg. Foram também detetados equívocos na prescrição de medicamentos do mesmo grupo terapêutico mas que não eram aqueles que o doente fazia antes do internamento, como por exemplo, no caso de uma doente que tinha na prescrição Bromazepam, enquanto que esta anteriormente fazia Diazepam e não estava a tolerar bem a mudança. Após a revisão de todo o perfil farmacoterapêutico dos doentes e após serem detetadas estas incoerências, estas foram prontamente comunicadas aos médicos responsáveis pelos doentes em causa e foram prontamente resolvidas.

## 6.2. Farmacocinética

O campo da farmacocinética clínica é de extrema importância sobretudo quando aplicado a fármacos que têm um intervalo terapêutico estreito, isto é, fármacos em que as concentrações terapêuticas só se atingem a níveis bastante próximos da concentração tóxica.

Neste âmbito, a aplicação da farmacocinética clínica permite uma vigilância rigorosa, sendo que, para tal, recorre a técnicas analíticas para monitorizar a concentração de fármacos com janelas terapêuticas estreitas e, assim, otimizar a dose correta a administrar, de forma a beneficiar o doente, otimizando a sua terapêutica ao mesmo tempo que se tentam prevenir eventuais efeitos adversos.

Os SF da ULSCB não possuem programa informático que permita desenvolver as análises relativas à farmacocinética clínica, isto é, não há a possibilidade de fazer o doseamento de concentrações séricas. No entanto, os farmacêuticos da ULSCB estão alertados para quando validam as prescrições médicas prestarem especial atenção a fármacos que apresentam janelas terapêuticas estreitas, nomeadamente aminoglicosídeos e vancomicina. Assim, nestas situações, os farmacêuticos da ULSCB estão extremamente atentos à dose prescrita, à posologia, à duração do tratamento e às consequências que o medicamento possa ter no doente.

Ainda que não haja programa para aplicar nesta área, realizei a consulta dos doentes que tinham instituído nas suas prescrições quer a gentamicina, quer a vancomicina. Neste sentido, tentei avaliar as doses que estavam a fazer e tentei perceber se haveria algum problema relativo a estes doentes que os pudesse colocar em perigo ao realizar esta terapêutica, nomeadamente problemas a nível renal, visto que um dos principais efeitos adversos destes fármacos é a nefrotoxicidade.

## 6.3. Seguimento Farmacoterapêutico

Define-se Seguimento Farmacoterapêutico como a prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com medicamentos e é realizado através da detecção de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) e da prevenção e resolução dos Resultados Negativos associados à Medicação (RNM), com o objectivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente (21).

No meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar um caso proveniente da UCIP, visto que é um serviço que alberga doentes com regimes terapêuticos bastante alargados e em constante modificação em função o seu estado clínico. Neste âmbito, o caso que acompanhei consistia num doente, do sexo masculino, que se encontrava internado na UCIP em regime pós operatório, resultante de uma ferida perfurante do reto. Neste sentido, foram-me sendo cedidas as constantes atualizações relativas ao estado patológico do doente, bem como do seu perfil farmacoterapêutico. Neste contexto, de acordo com o estado patológico do doente, a minha função foi tentar perceber o porquê da medicação que era prescrita ao doente, bem como daquela que era retirada, sendo que, neste caso centrei-me sobretudo na terapêutica antimicrobiana.

## 6.4. Farmacovigilância

Para que uma nova molécula possa ser introduzida no mercado, esta tem que ser sujeita a uma série de testes na fase dos EC, testes esses que permitem determinar, além do perfil farmacológico, os efeitos adversos, bem como classificar a sua probabilidade de ocorrência e a sua severidade.

Na realidade, após serem atribuídos os AIM às novas moléculas, estas começam a ser comercializadas e é nesta fase que se podem verificar reações adversas raras ou tardias que não foram detetadas na fase precoce dos EC. A juntar a este fator, acresce ainda o fato de que a população a quem os medicamentos vão ser cedidos pode, em caso excepcionais, não ter sido abrangida durante os ensaios clínicos, podendo por isso verificarem-se efeitos não expectáveis.

Assim, na fase de comercialização das novas moléculas, designadamente na fase IV dos EC, é imperativo um programa de farmacovigilância, que consiste no conjunto de actividades que englobam a detecção, o registo e avaliação das reacções adversas relativas aos diversos medicamentos comercializados, tendo como objectivo determinar assim a incidência dessas mesmas reacções, bem como a sua gravidade e nexos de casualidade (22,23).

Embora todos os profissionais de saúde tenham o dever de notificar as reacções adversas a medicamentos, o farmacêutico enquanto profissional principalmente ligado ao medicamento e à sua dispensa tem uma responsabilidade acrescida de prestar especial atenção a esta temática.

A farmácia hospitalar é um ponto importante para o controlo de reacções adversas a medicamentos, quer no internamento, quer no ambulatório. Relativamente aos doentes internados, existe um maior controlo da medicação que é administrada, sendo assim possível estabelecer mais facilmente uma relação de casualidade entre efeitos adversos manifestados pelo doente e fármacos administrados. Quanto aos doentes em ambulatório, embora o controlo não seja tão elevado, é função do farmacêutico preocupar-se com o seu doente e tentar perceber, durante o ato da dispensa, se o doente manifestou algum evento que possa estar associado à medicação.

Todo o tipo de reacções adversas devem ser notificadas, sem exceção, sendo que, para tal, os profissionais de saúde, nomeadamente o farmacêutico, devem notificar o INFARMED através do preenchimento de um impresso de notificação.

Durante o meu período de estágio não surgiu nenhum caso em que o doente manifestasse suspeitas de RAM, pelo que nenhuma notificação foi realizada ao INFARMED durante o período deste estágio.

## 7. Comissões Técnicas

As comissões técnicas são órgãos de apoio técnico-científico e consultivos que se inserem na constituição de um hospital. No que diz respeito à profissão farmacêutica, este tipo de órgãos são indispensáveis na implementação de procedimentos de utilização de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, e são constituídos por equipas multidisciplinares onde se tomam decisões que contribuem para a qualidade dos cuidados de saúde prestados ao nível da instituição (24).

Na ULSCB, encontram-se em funcionamento três comissões técnicas obrigatórias em qualquer hospital que são a Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA), a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Ética (CE) (24).

### 7.1. Comissão de Ética

A CE existe nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde, pelo que, naturalmente, isto também se verifica na ULSCB enquanto entidade pública. Esta comissão é constituída por uma equipa multidisciplinar, a qual é responsável por controlar os padrões de ética no exercício das ciências médicas, de modo a que se possa proteger e garantir a dignidade e integridade humana, através da análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvam questões de ética (25).

Há que salientar que a constituição das CE está dependente da decisão do respectivo órgão de gestão e pelo conselho geral da instituição em causa, sendo que, na ULSCB nenhum farmacêutico faz parte desta comissão (25).

### 7.2. GCL-PPCIRA

A GCL-PPCIRA tem como competências inerentes a atuação no quadro da vigilância da infeção hospitalar, ou seja, deve realizar estudos multidisciplinares relativos à infeção hospitalar e proceder à sua divulgação, deve emitir recomendações no âmbito da problemática da infeção hospitalar junto dos departamentos de saúde do hospital e deve divulgar informação sobre a infeção a nível hospitalar (26).

O farmacêutico enquanto elemento participante nesta comissão deve informar sobre as propriedades dos anti-sépticos, deve elaborar normas sobre os mesmos, participar em programas de limpeza e higiene do hospital e contribuir para formação dos restantes profissionais de saúde (26).

Faz ainda parte do âmbito da GCL-PPCIRA criar uma política de utilização racional de antibióticos na instituição, assim como, também é esta comissão a responsável pela decisão da introdução de um novo antibiótico no Formulário Hospitalar, sendo que, para tal, tem de se realizar, quer estudos a nível do impacto clínico, em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade, quer a nível de impacto económico, através de análises farmcoeconómicas e análises de impacto de recursos (26).

### 7.3. Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT é composta, no máximo, por seis elementos sendo metade médicos e metade farmacêuticos. Esta comissão é presidida pelo director clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, sendo os restantes médicos nomeados pelo director clínico do hospital e os farmacêuticos pelo director dos serviços farmacêuticos (27).

Quanto às funções da CFT, esta constitui um órgão de ligação entre os serviços de acção médica e os serviços farmacêuticos. Compete-lhe elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao FHNM, emitir pareceres e relatórios acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no FHNM, garantir que o FHNM e as suas adendas são cumpridas, participar na correcção da terapêutica prescrita aos doentes quando assim é solicitado, sem quebrar as normas deontológicas, estudar os custos da terapêutica de cada serviço hospitalar e elaborar, tendo em conta os custos, a emitir pelo director dos SF, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de acção médica (27).

No âmbito da CFT, durante o meu período de estágio realizou-se uma reunião, sendo que um dos pontos abordados nesta seria uma adenda ao FHNM por solicitação de um médico do serviço clínico da psiquiatria. A solicitação do médico era para a introdução de dois medicamentos que eram a mirtazapina e o citalopram. Neste contexto, o trabalho que me foi pedido pela diretora dos SF foi que fizesse um pequeno resumo do mecanismo de ação destes dois medicamentos, das várias dosagens existentes e das alternativas que os SF da ULSCB possuíam. Este documento que me foi solicitado (Anexo XVII) foi utilizado pela diretora dos SF na reunião de CFT, sendo que serviu como base para o debate em torno da adenda sobre estes dois medicamentos que acabou por se verificar.

## 8. Atividades desenvolvidas na ULSCB

Durante o meu período de estágio, além de todas as atividades que realizei nas diferentes áreas dos SF da ULSCB e que já descrevi anteriormente, tive ainda a oportunidade de participar em vários projetos e atividades que estavam a decorrer.

Uma das minhas primeiras atividades foi a participação nas comemorações do segundo aniversário da Unidade de Cuidados na Comunidade de Castelo Branco (UCCCB). A UCCCB é uma equipa constituída na sua maioria por médicos e enfermeiros que presta cuidados de saúde, apoio psicológico e social de âmbito domiciliário e comunitário, especialmente às pessoas, famílias e grupos mais vulneráveis, em situação de maior risco ou dependência física e funcional ou doença que requeiram acompanhamento próximo. Atua ainda na educação para a saúde e na integração em redes de apoio à família, no concelho de Castelo Branco.

Neste sentido e tendo em conta as comemorações de aniversário, a UCCCB desenvolveu rastreios à população albicastrense junto do centro cívico da cidade, onde a população podia medir a tensão arterial e a glicémia, bem como aproveitar para se informar sobre qualquer dúvida que tenha noutras áreas da saúde, nomeadamente na área da medicação. Foi neste sentido que eu, juntamente com uma farmacêutica dos SF da ULSCB, integrámos esta equipa, sendo que, a nossa função foi sobretudo promover junto da população, especialmente dos mais idosos, a utilização racional e responsável do medicamento. Além disto, tentávamos também perceber se tomavam algum tipo de medicação e, se o faziam, tentar perceber se o realizavam de forma correta, bem como tentar descortinar eventuais associações perigosas, efeitos adversos ou outros problemas associados aos medicamentos.

Neste contexto, criei um folheto informativo (Anexo XVII) que era fornecido à medida que conversávamos com as pessoas e tentávamos alertá-las para o uso racional e responsável do medicamento. Esta atividade revelou-se bastante enriquecedora e motivadora para o futuro pois demonstrou-me que o farmacêutico é um elemento essencial nos cuidados de saúde à população no que diz respeito à medicação pois, muitas vezes, é o farmacêutico o profissional de saúde mais próximo dos doentes, sendo assim possível detetar diversos tipos de problemas relacionados com a medicação, problemas esses que muitas das vezes os próprios doentes não estão conscientes da sua existência.

Outra das atividades que realizei no âmbito da ULSCB, foi a participação no desenvolvimento e organização de AA no Centro de Saúde de São Miguel, bem como em duas das suas extensões, nomeadamente na extensão do Salgueiro do Campo e na extensão de Almaceda. Assim, no Centro de Saúde de São Miguel, a minha função foi a de organizar todo o material proveniente dos SF da ULSCB existente nas salas de enfermagem. Esta organização (Anexo XIX) passou sobretudo pela nova etiquetagem das gavetas, uma vez que a anterior nomenclatura ainda não contemplava as normas LASA, com a subsequente organização por ordem alfabética e a colocação de etiquetas com código de barras correspondentes aos AA (9). No que respeita às extensões do Salgueiro do Campo e de Almaceda, o processo ainda se encontrava numa fase inicial, pelo que, a nossa função foi a de visitar estas extensões para perceber a sua realidade, no que respeita a produtos que ainda possuíam, assim como perceber os seus índices de consumo para que posteriormente pudéssemos desenvolver o mesmo trabalho que se realizou no Centro de Saúde de São Miguel.

No SF da ULSCB tive ainda a oportunidade de desenvolver um cartaz (Anexo XX) que ficou afixado nos SF e uma apresentação relativos aos Medicamentos de Alerta Máximo. Tanto o cartaz como a apresentação foram baseados quer na norma da DGS respetiva a este assunto, quer no procedimento interno da ULSCB que se encontrava em desenvolvimento (28). Neste âmbito, apesar de já existir uma norma interna em desenvolvimento, os Medicamentos de Alerta Máximo ainda não se encontravam identificados, pelo que, uma das minhas funções além da realização do cartaz e da apresentação do tema aos SF, foi também a de identificar em toda a farmácia este tipo de medicação. O próximo passo na instituição será também a identificação nos diferentes serviços clínicos.

Finalmente, realizei ainda mais uma apresentação, esta não apresentada por mim mas sim pela farmacêutica responsável pela dispensa em ambulatório. Esta apresentação foi intitulada de “Novos Medicamentos utilizados em Regime Ambulatório”. Embora nem todos os medicamentos referidos nesta apresentação fossem novos na ULSCB, esta teve como objetivo consciencializar os diversos farmacêuticos do serviço quanto à existência de novas terapêuticas, novos regimes terapêuticos e dosagens existentes atualmente no serviço, em regime de dispensa em ambulatório.

## 9. Conclusão

A realização deste estágio foi uma oportunidade que tive de colocar em prática muitos dos meus conhecimentos adquiridos ao longo das aulas, quer teóricas, quer práticas, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Posso dizer que integrei durante este período de estágio uma equipa bastante competente, do ponto de vista profissional, e também do ponto de vista académico, que sempre me tentou transmitir toda a informação pertinente no âmbito da minha formação enquanto futuro farmacêutico.

Além do conhecimento complementar que adquiri durante este estágio, considero também que foi um período essencial no contacto com a realidade da profissão farmacêutica no âmbito hospitalar. Neste contexto, além do conhecimento sobre o medicamento, percebi também que o farmacêutico hospitalar é um profissional que tem de ter no seu repertório de capacidades uma comunicação adaptada, bem como uma capacidade de gestão inerente ao seu serviço. Quanto à comunicação adaptada, esta é essencial pois o farmacêutico hospitalar contacta com um variado número de pessoas, sendo que nem todas se apresentam com o mesmo nível de formação. Assim, cabe ao farmacêutico adaptar o seu discurso em função da pessoa com quem está a falar, de modo a que a sua mensagem seja entregue de forma correta e perceptível. Relativamente à capacidade de gestão, esta está presente em qualquer serviço que seja atribuído a um farmacêutico hospitalar, visto que é necessário fazer-se sempre uma gestão correta de stocks para que nada falte a esse mesmo serviço, não só ao nível da dispensa da medicação, mas também da quantidade suficiente de matérias-primas para a preparação de manipulados.

De um modo geral, considero que este estágio foi uma oportunidade fundamental e indispensável para completar a minha formação enquanto farmacêutico pois permitiu-me contactar com a realidade farmacêutica a nível hospitalar.

## Bibliografia

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual de Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005.
2. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 44/204, de 2 de Fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. 1962.
3. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar; 1999.
4. Assembleia da República. Decreto-Lei no 18/2008, de 29 de Janeiro. Diário da República. 2008.
5. Ministério da Saúde. [Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde].; 2015.
6. INFARMED. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA DCI - Erlotinib. 2015.
7. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. .
8. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada. .
9. Direção Geral da Saúde. Norma n.º 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015 ; 2015.
10. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Hospitalar](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar). [Online].; 2016 acedido a 2016 Junho 1.
11. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2010.
12. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Deliberação n.º 1028/2009, de 7 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.
13. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. .
14. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. .
15. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2000.
16. LABROSSE H, GILLES-AFCHAIN L, FAVIER B. Safe packaging and labelling of cytotoxic/hazardous drugs. Hospital Pharmacy Europe. 2009.

17. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
18. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
19. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014. Diário da República, 1.ª série – N.º 75 – 16 de abril de 2014. 2014.
20. Assembleia da República. Lei nº 67/98 de 26 de Outubro. DIÁRIO DA REPÚBLICA – I SÉRIE-A N.º 247 – 26-10-1998. 1998.
21. Hernández DS, Castro MMS, Dáder MJF. METODO DÁDER MANUAL DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÉUTICO. 1st ed. Lusófonas EU, editor. Lisboa; 2010.
22. INFARMED.  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA). [Online]. acedido a 2016 3 19. Available from: HYPERLINK "http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\_USO\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA"  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA) .
23. INFARMED.  
[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf). [Online]. Acedido a 2016 3 19. Available from: HYPERLINK "https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\_MAIS\_SOBRE/SAIBA\_MAIS\_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf"  
[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf) .
24. Assembleia da República. Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de Agosto. Nº 191 – 20 de Agosto de 2003. 2003.
25. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio. Legislação Farmacêutica Compilada. 1995.
26. Direção Geral da Saúde. <http://www.dgs.pt/cci-regulamento.aspx>. [Online].; 1997 acedido a 2016 3 19. Available from: HYPERLINK "http://www.dgs.pt/cci-regulamento.aspx" <http://www.dgs.pt/cci-regulamento.aspx> .
27. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
28. Direção Geral da Saúde. Norma nº 014/2015 de 06/08/2015 ; 2015.
29. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada.

30. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada.
31. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Lei n.º 13/2012, de 26 de março. Legislação Farmacêutica Compilada.
32. Formulário Galénico Português. Associação Nacional das Farmácias - CETMED, Lisboa, edição de 2001

# Capítulo 2 - Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) é uma das principais áreas de atuação, se não mesmo a principal, do farmacêutico. A FC apresenta como principais objetivos a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do uso dos mesmos e avaliar os resultados clínicos dos medicamentos com a finalidade de reduzir a elevada morbidade e mortalidade associada a estes (1). O farmacêutico é um elemento fulcral na obtenção de melhores resultados clínicos associados à utilização dos medicamentos, pelo que, devido ao maior envolvimento do farmacêutico ao nível das necessidades assistenciais do utente e da comunidade, nomeadamente em contexto de FC, surgiu o conceito de Cuidados Farmacêuticos (CF) (1).

Ao nível dos CF inserem-se um conjunto de processos clínicos, nomeadamente a cedência, a indicação, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico e ainda o uso racional do medicamento (1). Todos estes processos são padronizados e verificam-se nas diversas FC espalhadas ao longo de todo o país, culminando sempre no objetivo principal do farmacêutico, a redução da morbidade e mortalidade associada aos medicamentos (1).

Neste âmbito, tendo em conta que a FC tem uma elevada acessibilidade à população e conta com profissionais com competências técnico-científicas bastante aprofundadas, verifica-se que as FC são uma das portas de entrada do Sistema de Saúde.

O estágio que realizei em FC decorreu entre o dia 22 de Março e o dia 13 de Junho de 2016, na Farmácia Reis (FR) em Castelo Branco. O presente relatório de estágio tem como objetivo descrever todos os conhecimentos teóricos, práticos e científicos por mim adquiridos durante esse período de estágio.

## 2. Localização e Organização

### 2.1 Localização da Farmácia Reis

A FR localiza-se na cidade de Castelo Branco, numa zona central da cidade, onde habita grande parte da população. Para além disto, encontra-se também bastante próxima quer do Hospital Amato Lusitano, bem como do Centro de Saúde de São Tiago. A excelente localização da FR faz com que os utentes que frequentam esta farmácia apresentem uma elevada diversidade quer de classe social, quer a nível de patologias que surgem durante o atendimento.

### 2.2 Organização da Farmácia Reis

#### 2.2.1 Espaço exterior

De um modo geral, a FR respeita as indicações presentes no Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária, pois garante a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes, nos quais se incluem crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência, uma vez que, está instalada ao nível da rua por onde se faz o acesso principal dos doentes, e ainda conta com uma rampa de acesso que facilita o acesso a deficientes motores (1).

A FR apresenta duas áreas de acesso ao interior da farmácia. A entrada principal, devidamente localizada para o acesso aos diferentes tipos de utentes e uma entrada secundária que é utilizada pelos profissionais que trabalham nesta farmácia, bem como é o local onde se realizam as entregas das encomendas. É também nesta porta secundária que está localizado o postigo de atendimento, aquando a farmácia se encontra de serviço nocturno.

Ainda neste âmbito, a FR conta com quatro montras. Duas delas localizam-se nas laterais da entrada principal, sendo que, nestas montras encontram-se expostos sobretudo produtos sazonais, promocionais ou outros em situações pertinentes. As outras duas montras, são relativamente mais pequenas e estão localizadas nas laterais da porta secundária, sendo que nestas são afixadas sobretudo campanhas promovidas quer pela farmácia, quer pelos laboratórios. Há ainda que salientar que na porta principal, encontra-se permanentemente afixado o calendário com as farmácias de serviço, bem como a sua localização, como é indicado pelas Boas Práticas em Farmácia Comunitária (1).

No que respeita ao aspeto exterior, a FR encontra-se de acordo com o indicado na legislação e apresenta um aspeto característico e profissional, facilmente visível e identificável (2). A FR apresenta no exterior o símbolo indicativo de Farmácia Portuguesa - a Cruz, aprovado pelo INFARMED. Além disto consta também com a presença de uma placa exterior com o nome da farmácia e da diretora técnica.

### 2.2.2 Espaço interior

Relativamente ao espaço interior, pode afirmar-se que a FR se encontra dividida em dois espaços distintos. Um primeiro local destinado ao atendimento ao utente que inclui quer a zona de atendimento geral, quer o gabinete privado de atendimento ao utente. O segundo espaço interior é respeitante ao funcionamento interno da farmácia. Neste contexto, a FR cumpre criteriosamente as Boas Práticas em Farmácia Comunitária, pelo que, se apresenta como uma farmácia com um ambiente profissional e calmo, criando as condições que permita uma boa comunicação com os utentes (1,2).

Numa primeira zona geral de atendimento ao público, a FR conta com cinco balcões de atendimento, sendo que cada um destes encontra-se equipado com o material necessário para realizar as vendas e a faturação do receituário. Além disto, estes balcões encontram-se equipados com gavetas onde se podem arrumar entre outras coisas, as receitas de forma organizada em função dos organismos. Ainda nesta zona de atendimento geral encontram-se também expostos os produtos de cosmética bem como os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

A FR, numa zona mais reservada, conta também com um gabinete de atendimento particular onde o farmacêutico pode realizar um atendimento mais personalizado, uma vez que, o utente se sente mais à vontade para expor eventuais problemas. Este gabinete é também utilizado para realizar determinações bioquímicas e fisiológicas, como por exemplo os valores de glicémia, triglicéridos, colesterol total e da pressão arterial.

Finalmente, toda a restante área interior diz respeito ao funcionamento geral da farmácia. Neste sentido, imediatamente a seguir aos balcões de atendimento encontra-se o corredor principal onde se encontram os medicamentos com validade mais curta e as gavetas deslizantes onde se encontram armazenados os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) separados por forma galénica e por ordem alfabética de nome comercial, bem como os produtos do protocolo da diabetes. Ainda neste mesmo corredor, está presente o frigorífico, equipado com termo-higrómetro destinado ao registo da temperatura e humidade, sendo que se destina ao armazenamento de produtos que requerem temperaturas entre os 2°C e os 8°C. A seguir ao corredor encontra-se o escritório da direção técnica, separado fisicamente do restante espaço, onde se desempenham as funções relativas à gestão e contabilidade da Farmácia. Em seguida, a Farmácia conta ainda com a zona do armazém,

onde mais uma vez, os medicamentos, neste caso genéricos, são organizados por ordem alfabética em função da Denominação Comum Internacional, sendo que, é também neste zona que os excedentários, quer de medicamentos quer de produtos de cosmética são guardados. É também nesta zona junto ao armazém que são guardados os medicamentos psicotrópicos numa gaveta específica, à parte de toda a restante medicação. É ainda nesta zona que são também realizadas a receção de encomendas através de um terminal informático localizado nesta zona.

É ainda de salientar que a FR conta com um laboratório que possui um balcão, um lavatório, uma chaminé com exaustor, uma balança de precisão e um banho-maria. Nesta zona, nomeadamente nos armários que fazem parte do laboratório encontram-se as matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados, material para a manipulação em laboratório e outros produtos como álcool, soro fisiológico, borato de sódio, bicarbonato de sódio entre outros, pelo que o laboratório possuía todo o material definido por lei necessário à preparação de manipulados (3). Embora na FR não se realizem a preparação de manipulados, tive a oportunidade durante o meu período de estágio de realizar a preparação de xaropes pediátricos que vêm pré-preparados. A FR conta ainda com 2 instalações sanitárias, uma para utentes e outra para funcionários e ainda um vestiário onde os funcionários guardam os seus pertences.

### 2.2.3 Recursos Humanos

A farmácia é cada vez mais o local de eleição escolhido pelo utente para contactar com um profissional de saúde. Deste modo, é imprescindível que a equipa que constitui a farmácia tenha a responsabilidade de ter em conta a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança (1). O farmacêutico tem como principais responsabilidades o aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos, a monitorização dos doentes, entre outras actividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos. Ainda assim, as funções dos profissionais que trabalham numa farmácia não terminam por aqui, pelo que, as responsabilidades do pessoal que trabalha na farmácia devem ser claramente definidas, tendo sempre como objetivo assegurar a máxima qualidade dos serviços que são prestados.

Neste âmbito, na FR, a equipa profissional é constituída pela Dr.<sup>a</sup> Regina Cardoso diretora técnica e proprietária, pelos farmacêuticos Dr.<sup>a</sup> Ana Catarina Cardoso, Dr.<sup>a</sup> Sofia Tomé e Dr. Daniel Cunha, pelos técnicos de farmácia Olga Correia e Hélio Almeida, por uma auxiliar de farmácia Selma Martins e por duas técnicas de farmácia a realizarem estágio profissional.

O farmacêutico, enquanto elemento principal desta equipa, é um profissional que deve manter-se informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente, bem como faz parte da sua profissão ter uma formação continua (1). É ainda da responsabilidade do farmacêutico supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário e ainda garantir que o pessoal de apoio possui formação actualizada para as tarefas que desempenha (1).

### 2.2.4 Horário de funcionamento

Durante a semana a Farmácia Reis encontra-se aberta entre as 9h e as 19h30 sem encerramento à hora de almoço. Aos sábados encontra-se aberta entre as 9h e as 13h00. Sendo que quando se encontra de serviço permanente permanece aberta 24h, no entanto

apenas mantém as portas abertas até às 23h, a partir desta hora o serviço é realizado através do postigo.

Todo este regime permite cumprir as cinquenta horas semanais previstas por lei (4).

### 2.2.5 Sistema Informático

A FR conta com o sistema informático designado por Sifarma 2000. Este programa é extremamente útil para todos os profissionais que trabalham nesta farmácia pois, através deste há um acesso facilitado à informação relativa ao medicamento e ainda permite uma fácil gestão e organização de stocks. Para além disto, este programa dá ainda acesso a vários menus, como por exemplo o menu de atendimento, o menu de receção de encomendas, entre outros. Através destes menus podem ser realizadas diversas funções, como por exemplo a leitura óptica dos códigos de barras dos diferentes produtos durante o processo de atendimento, a receção de encomendas, a gestão de stocks, o controlo dos prazos de validade, a emissão de documentos, a organização das fichas dos utentes, a listagem de Estupefacientes e Psicotrópicos e a obtenção de informação relativa às vendas, quantidade disponível e rotatividade associada, relativamente aos produtos.

O Sifarma 2000 encontra-se, de um modo geral, permanentemente atualizado, de modo a responder prontamente à constante evolução do setor da farmácia e do medicamento, e como já referi anteriormente possui diversas funcionalidades que facilitam o trabalho dos profissionais que o utilizam. Assim, no que respeita ao medicamento podemos encontrar diversa informação científica nomeadamente interações com outros medicamentos ou alimentos, precauções a tomar, contra indicações e posologia, bem como as diversas indicações terapêuticas. No âmbito dos utentes, o Sifarma 2000 oferece a funcionalidade de criar fichas de utente, aos quais é atribuído um número de cliente. Este aspeto é bastante relevante pois permite ao profissional que está a atender o utente um maior conhecimento dos utentes assíduos da farmácia, levando a que este tenha conhecimento das patologias e medicação do utente e possa deste modo fazer um seguimento farmacoterapêutico dos doentes bem como dos seus parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

### 2.2.6 Clientes da Farmácia Reis

Como já referi anteriormente, a FR encontra-se extremamente bem localizada no que respeita ao agregado populacional da zona, bem como no que respeita ao posicionamento bastante próximo relativo quer ao Hospital Amato Lusitano, bem como ao Centro de Saúde de São Tiago.

Assim, além do variado número de utentes novos que surgem todos os dias na FR, esta conta também com um elevado número de clientes regulares e já fidelizados, que vivem na zona e frequentam a farmácia de forma bastante regular. A fidelização destes utentes é feita mediante a criação de uma ficha à qual é atribuída um número. Por sua vez, ao utente é fornecido um cartão da farmácia com esse mesmo número. Estes utentes fidelizados têm como vantagem o averbamento de pontos para o cartão, através de um método em que são adicionados dois pontos ao cartão por cada produto a 6% de iva que o utente compra, e ainda o valor dos produtos a 23% de iva é convertido de forma direta para número de pontos, também estes inseridos no cartão. Quando o doente averba 100 pontos pode beneficiar de um desconto de 5 euros nos produtos a 23% de IVA. É um método que agrada a bastante aos utentes e faz com que estes se queiram fidelizar com a farmácia.

Ainda que se verifique uma grande afluência de idosos à FR, constatei que é uma farmácia que conta com a presença fluente de várias faixas etárias. Assim, apesar de várias vezes surgirem idosos, com patologias crónicas e polimedicados, os profissionais de saúde

encontravam-se preparados para uma abordagem distinta e personalizada em função da patologia e do tipo de utente com que estavam a interagir.

Além da excelente localização da FR e dos cartões de cliente, outro atrativo da farmácia, que facilitava imenso a interação com os utentes é a criação de fichas de utente. Estas fichas, facilitam bastante o atendimento aos utentes habituais da farmácia, no que respeita a vendas a crédito ou suspensas, sendo que, para além disto estas fichas têm ainda a vantagem de permitir controlar o perfil farmacoterapêutico do utente uma vez que através destas fichas podemos aceder aos genéricos normalmente dispensados, às dosagens correspondentes e assim evitar uma eventual duplicação da terapêutica ou erros no ato da dispensa.

### 3. Informação e Documentação

A Farmácia assume-se atualmente como o principal local em que os doentes procuram aconselhamento terapêutico com vista à resolução dos seus problemas de saúde. Este estatuto que a farmácia conquistou deve-se, em grande parte, aos conhecimentos e experiência em diversas áreas que o profissional farmacêutico adquire durante a exigente e completa formação académica. Ainda assim, a constante evolução e alteração das diversas terapêuticas, implica que o farmacêutico se encontre permanentemente informado sobre estas inovações. Neste contexto, é fundamental saber procurar, organizar e classificar corretamente todas as fontes de informação disponíveis e torná-las acessíveis sempre que seja necessário.

Neste âmbito, a biblioteca numa farmácia torna-se um elemento fulcral e indispensável onde devem constar a Farmacopeia Portuguesa atual e respetivos suplementos, o Formulário Galénico Nacional atualizado, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos. Durante o atendimento, nomeadamente no que respeita à cedência de medicamentos, o farmacêutico deve obrigatoriamente dispor da informação sobre indicações, contra-indicações, interações, posologia e precauções com a utilização dos medicamento em causa, razão pela qual deve ser garantido também o acesso aos Resumos das Características do Medicamento (RCM), Martindale, The Extra Pharmacopeia, British National Formulary e ao Epocrates Online (1). Tendo em conta a possibilidade de ocorrer uma inspeção do INFARMED, a biblioteca da FR é composta por toda a documentação obrigatória. Ainda nesta biblioteca, pode encontrar-se documentação científica facultativa, como o ‘Simpósio terapêutico’, Prontuário e Índice Nacional Terapêutico, o livro de ‘Reações cutâneas adversas a medicamentos’, Circulares Técnico - Legislativas institucionais e o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária.

Para além da biblioteca e de toda a documentação obrigatória e facultativa, é ainda possível encontrar na farmácia folhetos e revistas informativas fornecidas pelos laboratórios, sendo que estes têm como objetivo manter o farmacêutico atualizado sobre produtos específicos. Ainda neste sentido, e de forma complementar aos folhetos informativos de cada produto, são também promovidas, de forma frequente, formações pelos laboratórios, bastante esclarecedoras e enriquecedoras para o farmacêutico.

Por fim, caso o farmacêutico necessite ainda de alguma formação complementar, pode ainda recorrer a “Centros de Informação”, sendo que, geralmente os mais consultados são o Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos (CIM) e o Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (Cedime).

## 4. Aprovisionamento e Armazenamento

### 4.1 Aprovisionamento

O aprovisionamento e a gestão de encomendas constituem dois pilares essenciais para uma boa gestão da Farmácia e para a satisfação do utente. Todo o processo de aprovisionamento é de extrema importância, uma vez que, implica um investimento de capital.

Os stocks de uma farmácia têm que ser criteriosamente calculados. Neste sentido, há que ter em conta quer as necessidades dos utentes fidelizados, bem como de eventuais potenciais utentes. De um modo geral, para que haja um bom funcionamento do estabelecimento a nível da rotatividade dos produtos, é imperativo que aqueles que apresentem uma maior volume de vendas existam em maior quantidade do que os vendidos esporadicamente, pelo que, é essencial deter o máximo controlo dos movimentos dos produtos comercializados. Além deste conhecimento geral, que pode ser obtido através de uma listagem de vendas fornecida pelo Sifarma 2000, também é necessário ter a sensibilidade relativa às diferentes épocas do ano, para que os stocks de produtos sazonais se encontrem ajustados na farmácia de modo a satisfazer as necessidades dos utentes.

De um modo geral, para uma gestão adequada de stocks deverão ser tidos em conta diversos aspetos importantes, entre os quais o perfil de utentes da farmácia, a sazonalidade de determinados produtos, a rotatividade dos produtos, os hábitos de prescrição médica, os prazos de validade dos produtos, os preços e condições de pagamento bem como as bonificações dos produtos e ainda o impacto dos media na divulgação dos produtos aliada à procura pelos utentes.

Como já referi anteriormente, o Sifarma 2000 é um programa bastante útil no auxílio à gestão de stocks. Neste sentido, este programa permite consultar a ficha de cada produto onde consta informação como lote/stock bem como definir o stock máximo e mínimo do mesmo. Assim, sempre que o número de unidades existentes na farmácia é inferior ao stock máximo definido informaticamente, o sistema automaticamente coloca a quantidade em falta desse produto na proposta de encomenda que deverá ser enviada ao fornecedor, de forma a completar o stock máximo, evitando a rotura de stocks. Deste modo, o sistema informático define automaticamente o número de produtos necessários para igualar o stock máximo, podendo o farmacêutico responsável pelas encomendas introduzir ou eliminar medicamentos/produtos dessa mesma encomenda.

No âmbito do aprovisionamento há que ter também em conta os fornecedores, pelo que, a seleção destes tem por base vários parâmetros, tendo-se principalmente em conta as condições comerciais, o número de entregas diárias e a respetiva rapidez das mesmas, a qualidade dos serviços prestados, a disponibilidade para entregar diversos produtos e a facilidade na devolução de encomendas. Neste sentido, os fornecedores primários de uma farmácia comunitária são tanto os armazenistas como os próprios laboratórios, sendo que, a estes o reportório de produtos adquiridos é um pouco mais restrito, isto é, produtos de saúde que não sejam medicamentos e habitualmente vendidos em maior quantidade, como por exemplo, os produtos de cosmética e de higiene corporal, alguns dispositivos médicos, alguns produtos de higiene oral e alguns suplementos alimentares.

A FR trabalha sobretudo com quatro armazenistas principais, nos quais se inserem a Alliance Healthcare, a Cooprofar, Plural e a OCP. De um modo geral, a FR realiza duas encomendas diárias, uma para a Alliance e outra para a Cooprofar, encomendas essas que chegam com grande rapidez. A definição das quantidades a encomendar neste tipo de pedidos acaba sempre por ter por base a quantidade de produtos que são dispensados em média no mês, se bem que também é influenciada pelo número de produtos que saíram no dia anterior e ainda pelo facto da farmácia estar ou não de serviço. A outra modalidade de encomendas

que existe é a de encomenda instantânea. Este tipo de encomenda ocorre quando surge um utente que necessita de um produto que de momento não se encontra em stock. Nestas ocasiões a encomenda instantânea permite, por vezes, que o medicamento ainda chegue nesse mesmo dia, de modo a que o utente não tenha de esperar pela encomenda diária do dia seguinte. Este tipo de encomenda é sobretudo útil quando provém da Alliance, uma vez que além da encomenda diária que chega por volta das 13 horas ainda chegam mais quatro encomendas deste armazenista ao longo do dia, tendo por base estas encomendas instantâneas.

A aquisição de psicotrópicos, é realizada do mesmo modo que as restantes especialidades farmacêuticas, no entanto, a fatura, vêm acompanhados de uma requisição especial em duplicado (Anexo XXI). O duplicado deve ser assinado pelo Diretor Técnico, carimbado e devolvido ao fornecedor, sendo o original arquivado na farmácia durante 3 anos. Outra particularidade neste tipo de medicamentos é o facto de os stocks não poderem estar a negativo devido ao controlo restrito que existe. Assim, as encomendas instantâneas neste caso funcionam de maneira diferente, na medida em que o produto pode ser encomendado no momento, no entanto a faturação só pode ser realizada quando o medicamento já se encontra na farmácia, ao contrário do que acontece com os outros medicamentos.

Além das encomendas diárias e instantâneas, são realizadas encomendas diretamente aos laboratórios, de produtos com maior rotação e com vantagens na aquisição de grandes quantidades. Estas encomendas são realizadas aquando da visita do delegado do laboratório à farmácia, com prévia marcação, elaborando a nota de encomenda com o farmacêutico responsável pelo setor em questão, que previamente analisa as saídas dos produtos do laboratório em questão.

## 4.2 Receção de encomendas

Após a realização de uma determinada encomenda, esta acaba posteriormente chegar à farmácia acompanhada por uma fatura, original e duplicado, ou guia de remessa, onde se encontram discriminados todos os produtos que a compõem por ordem alfabética. Na fatura vem ainda discriminado o código nacional do produto, nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, tamanho da embalagem, quantidade pedida e enviada, preço unitário, Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e Preço de Venda ao Público (PVP) exceto os produtos de venda livre cujo preço é calculado mediante o fator de ponderação a que corresponde o seu IVA associado (Anexo XXII).

Neste âmbito, após a encomenda ter sido entregue à farmácia, a sua receção é realizada através de uma funcionalidade designada receção de encomendas no Sifarma 2000. No menu receção de encomendas, encontram-se várias encomendas que fazem parte da mesma fatura. Nestes casos, existe também uma funcionalidade que permite agrupar as encomendas numa só, de modo a que a nível contabilístico esteja tudo certo no fim de cada mês. Uma outra particularidade que ocorre na receção de encomendas, é o facto das encomendas instantâneas feitas por telefone não surgirem neste menu. Nesses casos, tem de se entrar no menu de gestão de encomendas e criar a encomenda manualmente, sendo que, após criada o processo praticado é o mesmo que descrevi anteriormente.

No que respeita ao processo de dar entrada da encomenda, preenche-se inicialmente os campos relativos ao fornecedor e ao valor desta e posteriormente os produtos são lidos um a um através do leitor magnético. Neste processo são conferidos vários aspetos dos produtos que chegam à farmácia, entre os quais a integridade da embalagem, o prazo de validade e se esta coincide ou se é superior ou inferior ao que já se encontra em stock, o preço de fatura à farmácia, o IVA e o PVP.

No processo de receção de encomendas, caso o produto seja novo na farmácia, a sua ficha tem que ser criada, sendo que, para tal introduz-se o nome do produto, a forma

farmacêutica, a dosagem, o número de unidades da embalagem, o preço de fatura à farmácia, o PVP, o prazo de validade e os stocks mínimo e máximo. Uma particularidade que se verifica em determinados produtos, nomeadamente os de dermocosmética, é o facto do código de barras que consta na embalagem não ser o que identifica o produto em Portugal, pelo que, nestas situações é impressa e devidamente colada na embalagem a etiqueta com o Código Nacional de Produto (CNP).

Na receção de encomendas, caso falte algum produto já faturado o fornecedor é contactado ou é enviado um fax com os produtos em falta. No caso deste não o possuir, o fornecedor envia uma nota de crédito, sendo a encomenda feita para outro fornecedor.

Durante o meu estágio na FR, realizei por diversas ocasiões a receção de encomendas, quer de medicamentos, quer de cosmética. No que respeitava aos medicamentos tinha sempre o cuidado de dar prioridade aos produtos que necessitam de ser armazenados no frigorífico.

### 4.3. Marcação de preços

No âmbito do preço dos medicamentos ou dos produtos de saúde, podem considerar-se dois casos distintos.

O primeiro caso é aquele em que temos um produto com PVP marcado, como acontece com os MSRM, enquanto que depois também existem produtos sem PVP recomendado, sendo da responsabilidade da farmácia calcular o mesmo e realizar a respetiva etiquetagem. Assim, no primeiro caso em que o produto tem PVP marcado, apenas tem de se conferir se o preço do produto descrito na encomenda é diferente do que se encontra definido no sistema, e caso o seja é necessário alterar o PVP do mesmo na ficha do produto. Ainda neste contexto, é necessário vender primeiro o medicamento que se encontrava ainda na farmácia com o PVP antigo e só quando este terminar se pode começar a faturar o novo PVP.

Nos restantes produtos de venda livre, nomeadamente, os MNSRM e os mais diversos produtos, como por exemplo os de cosmética e higiene corporal, puericultura, dietéticos, acessórios de farmácia, calçado ortopédico, é necessário realizar a devida marcação com o PVP mediante as margens de comercialização e a taxa de IVA de acordo com o produto em causa, sendo a fórmula utilizada para calcular o PVP a multiplicação de preço de facturação à farmácia pelo fator de ponderação (margem de comercialização + IVA).

Todos os produtos devem possuir o PVP marcado, por isso, após se realizar a receção das encomendas, procede-se à impressão dos códigos de barras para os produtos não marcados.

### 4.4. Devoluções

As devoluções dos produtos realizam-se para o fornecedor, armazém ou laboratório do produto, juntamente com a nota de devolução (original e duplicado), ficando um triplicado na farmácia a aguardar regularização por reposição do produto ou nota de crédito. No caso das notas de crédito, o duplicado é assinado e enviado ao fornecedor. Caso a devolução não seja aceite, o valor do produto entra para as “quebras” da contabilidade anual da Farmácia. Por vezes são enviadas para a Farmácia circulares informativas de produtos que vão ser recolhidos e retirados temporariamente do mercado sendo posteriormente devolvidos (Anexo XXIII).

## 4.5. Organização dos medicamentos recebidos

Após todo o processo que envolve a receção de uma encomenda, é posteriormente necessário armazenar de forma organizada os produtos e medicamentos recebidos. Tendo em conta que devem ser garantidas todas as condições para uma correcta conservação dos medicamentos e outros produtos de saúde, os medicamentos na FR são armazenados tendo por base o cumprimento dos critérios de iluminação, temperatura e humidade estabelecidos por lei (1).

Na FR existem dois termo-higrómetros, um deles no local de armazenamento da grande parte das especialidades farmacêuticas, que mede os valores de temperatura e humidade relativa, sendo que os mesmos devem situar-se abaixo dos 25°C e de 65%, respetivamente. É realizada a anotação dos valores duas vezes por dia. O outro termo-higrómetro encontra-se no interior do frigorífico, sendo que os valores são recolhidos mensalmente da memória do dispositivo e guardados no computador.

Neste âmbito, após terminada receção da encomenda, os produtos são colocados no armazém e nos lineares, de modo a estarem disponíveis para ser dispensados aos utentes, sendo que, no caso de produtos e medicamentos com prazo de validade aplica-se a regra do ‘First Expired First Out’, isto é, os produtos devem ser armazenados tendo em conta a sua validade para que os de menor sejam os primeiros a serem dispensados.

Uma particularidade a que devemos estar bastante atentos são as frequentes alterações de preços dos medicamentos, pelo que, aquando da entrada do medicamento, é necessário identificá-lo com um sinal que indique que estamos perante um novo preço, pelo que, devemos vender primeiro o mesmo medicamento mas com o preço antigo até que este deixe de existir em stock na farmácia. Desta forma, os medicamentos que já se encontravam em stock com o preço antigo são escoados em primeiro lugar, sendo feita a alteração de preço no sistema informático apenas quando é dispensado produto com o novo preço.

## 4.6. Prazos de validade

O prazo de validade de um medicamento consiste no tempo que decorre entre o fabrico desse mesmo medicamento até ao decréscimo da quantidade de princípio ativo em 10%, relativamente à quantidade mencionada na embalagem. Neste sentido, o controlo das validades é uma tarefa fundamental, uma vez que o medicamento fora de prazo pode implicar uma diminuição na eficácia terapêutica por diminuição do princípio ativo ou mesmo efeitos tóxicos por alteração do mesmo (5).

Neste âmbito, aquando da receção das encomendas, é realizado o controlo dos prazos de validades dos medicamentos recebidos, sendo introduzida a validade do produto recebido se o stock se encontrar a zero ou é alterada se a validade do produto recebido for inferior às dos produtos em stock.

Ao nível dos prazos de validade a FR tem um procedimento próprio que consiste na verificação dos mesmos mensalmente. Após esta verificação é elaborada uma lista dos produtos que terminam o seu prazo de validade nos próximos cinco meses. Estes produtos são colocados num local estratégico da farmácia por ordem crescente de validade. Neste âmbito, é do interesse dos profissionais das FR, escoar os produtos que estão colocados neste local de modo a que possam ser vendidos antes de terminar a sua validade. No caso dos produtos não serem vendidos a tempo, estes devem ser devolvidos ao fornecedor dois meses antes de expirar o prazo de validade. Nestas ocasiões, os produtos são colocados num outro local definido para este fim, sendo realizada uma nota de devolução, que será enviada ao fornecedor, juntamente com os produtos. Posteriormente o fornecedor envia uma nota de crédito correspondente aos produtos em causa. Em casos de compra direta aos laboratórios

estes geralmente são recolhidos diretamente pelos delegados de informação médica ou por empresas enviadas especificamente para a recolha dos mesmos.

## 5. Medicamentos e a sua Dispensa

Como já referi anteriormente, a farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde (1) e assim sendo, torna-se também como o principal local onde o doente obtém os seus medicamentos, bem como outros produtos de saúde.

No âmbito da dispensa de medicamentos de uso humano é necessário ter em conta que estes são regulamentados por um regime jurídico específico, que regulamenta o seu fabrico, a sua importação e exportação, autorização de introdução no mercado e posteriores comercialização e farmacovigilância. Ao nível de outros produtos, embora não apresentem as mesmas características que definem um medicamento, estes são também referenciados na legislação que regulamenta os medicamentos (6).

Neste contexto, no ato da dispensa é importante saber o que estamos a dar ao doente e não confundir um medicamento com outros produtos de saúde. Assim, um medicamento é definido como toda a substância ou associação de substâncias capazes de prevenir, curar ou diagnosticar uma determinada patologia, quer no homem quer no animal.

Muitas vezes, durante o atendimento surge também a dúvida das pessoas entre o medicamento de referência e o genérico. É assim também importante saber definir que um medicamento genérico apresenta a mesma composição qualitativa e quantitativa, a mesma forma farmacêutica e bioequivalente a um determinado medicamento de referência, verificado através de estudos de biodisponibilidade apropriados (7).

No âmbito dos medicamentos, é possível encontrar também na farmácia medicamentos homeopáticos, medicamentos fitoterápicos e ainda medicamentos e produtos de uso veterinário. Um medicamento fitoterápico resume-se a uma preparação que contenha como princípio ativo, uma ou mais substâncias exclusivamente de origem natural ou que consista numa preparação exclusivamente à base de plantas (5). No caso dos medicamentos homeopáticos, estes são constituídos à base de matérias-primas de carácter homeopático e preparado de acordo com a farmacopeia europeia ou, de acordo com a farmacopeia de um estado membro (5). Quanto aos medicamentos de uso veterinário, estes consistem em toda e qualquer substância ou composição que possa apresentar propriedades curativas ou preventivas de patologias animais e respetivos sintomas, através do estabelecimento de diagnóstico ou do restauro, correção ou modificação das funções orgânicas do animal (8).

As farmácias são um dos locais onde também se podem adquirir dispositivos médicos. Classifica-se como dispositivo médico qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software ou material e, cujo principal efeito pretendido não possa ser conseguido com meios farmacológicos, imunológicos e metabólicos, mesmo que a função do dispositivo seja apoiada nestes meios. Como tal, estes tipos de dispositivos também são abrangidos pela lei (9).

Como se pode perceber, existe uma variada gama quer de medicamentos, quer de produtos de saúde, assim e tendo em conta que a dispensa destes é um ato Farmacêutico, ao qual está inerente um elevado nível de responsabilidade, é necessário durante o atendimento ao utente um elevado nível de concentração e capacidade de diálogo para perceber quais os verdadeiros problemas do doente. Aquando da dispensa, o Farmacêutico tem de valorizar o seu doente e determinar quais as suas reais necessidades, isto é, perceber qual ou quais são as patologias do doente e tentar perceber o porquê da prescrição médica. Além disto, é sempre importante saber se o doente já utiliza outro tipo de medicação de forma regular que possa apresentar interações com a nova prescrição.

Relativamente à prescrição médica que é aviada na farmácia, é da responsabilidade do Farmacêutico recapitular toda a informação com o doente, de modo a que este cumpra a

prescrição corretamente. Neste contexto, existem uma série de questões que o Farmacêutico deve utilizar, para perceber se o doente já sabe como deve realizar a toma da medicação ou se necessita de mais informação. Assim, mediante questões como “É a primeira vez que vai tomar o medicamento?”, “Para quem é o medicamento?”, “O medicamento foi indicado para que patologia?”, “Qual ou quais as indicações que o médico lhe recomendou quanto à toma?”, “Sabe quantas vezes ao dia vai tomar?”, “Sabe até quando deve tomar?” o Farmacêutico consegue perceber qual o nível de conhecimento do doente quanto à medicação que vai tomar, e mediante o seu conhecimento pode adaptar o seu discurso e transmitir a informação necessária para que o doente mais uma vez lembre a forma correta de realizar a prescrição médica.

O Farmacêutico é o último profissional de saúde a estar em contacto com o utente, pelo que, perante uma prescrição médica, o Farmacêutico deve fazer a sua correta interpretação, apresentando-se sempre com uma atitude crítica, numa tentativa de poder detetar e consequentemente prevenir, certos erros que possam eventualmente surgir. O ato de dispensar é de especial importância, uma vez que pode determinar o sucesso ou insucesso da terapêutica (1).

Neste contexto, é ainda de referir que as farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo. Mediante esta situação, o utente deve ser colocado ao corrente desta possibilidade de escolha, quando aplicável e, assim sendo, deve ser dispensado o medicamento de menor preço, salvo se for outra a opção do utente (10).

Ainda dentro do âmbito da dispensa de medicamentos existem ainda diversas particularidades como os MSRM, os MNSRM, os planos de participação entre outros fatores que abordarei em seguida.

### 5.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com a legislação em vigor, os MSRM são aqueles que englobam uma de quatro condições, entre as quais o facto de poderem constituir um risco para a saúde do doente, directa ou indirectamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica, o facto de poderem constituir um risco, directo ou indirecto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam, o facto de conterem substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja actividade ou reacções adversas seja indispensável aprofundar e ainda se se destinarem a ser administrados por via parentérica.

Dentro dos MSRM, estes podem ser classificados em três categorias. Os medicamentos de receita renovável, sendo que destes fazem parte os MSRM que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica (11). Os Medicamentos de receita médica especial, encontrando-se aqui englobados os medicamentos que preencham uma de três condições, que são o facto de conterem, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável, o facto de poderem, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais e ainda o facto de poderem conter uma substância nociva ou com propriedades particulares. Finalmente os Medicamentos de receita médica restrita que englobam os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados por preencherem, designadamente, uma de três condições, entre as quais destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por

razões de saúde pública, destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efectuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios e ainda poderem destinar-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser susceptível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento (5).

Relativamente aos MSRM, naturalmente para que estes sejam dispensados, o doente tem de apresentar a receita médica. Neste tipo de atendimento, o Farmacêutico tem de prestar especial atenção e verificar a autenticidade das receitas que lhe são entregues. Neste processo de validação deve sempre verificar o número da receita e respetivo código de barras, o local de prescrição e respetivo código de barras, a identificação e assinatura do médico prescriptor, o nome e número de utente ou de beneficiário, a DCI da substância ativa e respetiva dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens, dimensão das embalagens e a data de prescrição e consequente validade da mesma.

O meu período de estágio, contemplou um momento de transição no que diz respeito ao tipo de receitas. Assim, de um modo geral, pude contactar com três tipos de receitas diferentes. As receitas médicas eletrónicas materializadas, ou seja, em papel (Anexo XXIV). As receitas médicas não-materializadas, isto é, sem papel, e as receitas médicas manuais (Anexo XXV) (12,13).

### 5.1.2 Prescrição médica e subsequente validação farmacêutica

Como referi anteriormente, existem três tipos principais de receitas médicas, sendo que, duas delas se englobam na receita eletrónica, sendo a diferença o facto de ser materializada ou não. De um modo geral, a prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia (13). Ainda neste âmbito, a prescrição médica deve preferencialmente ser realizada de forma eletrónica e neste caso só é válida se forem cumpridos os pontos constantes do artigo 9º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio. Quando algumas exceções se verificam, as receitas podem ser prescritas de forma manual, sendo que, nessas exceções constam a falência do sistema informático, a inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional, em casos de prescrição ao domicílio e outras possíveis situações, não ultrapassando as quarenta receitas médicas por mês. Tal como nas receitas eletrónicas, as receitas manuais também necessitam de certos conteúdos para serem consideradas válidas, conteúdos esses visados pelo artigo 11º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio.

Como já salientei anteriormente, existem receitas médicas renováveis e não renováveis. Torna-se pertinente referir também que no ato de validação farmacêutica, um fator importante é a data de validade da receita. Neste contexto, as receitas não renováveis são válidas por 30 dias consecutivos, a partir da data da prescrição. No caso da receita renovável esta não poderá ser uma receita manual, se forem eletrónicas são constituídas por três exemplares impressos, com a indicação 1ª via, 2ª via e 3ª via, com seis meses de validade.

Numa receita podem surgir prescritos até quatro medicamentos diferentes, sendo que apenas é possível, no máximo, serem prescritas duas embalagens por medicamento. Uma exceção neste caso, diz respeito aos medicamentos que se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, pelo que, nestes casos podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento (10).

Por fim, convém também salientar que por vezes surgem receitas em que consta a denominação comercial. Estes casos também são previstos por lei e verificam-se sobretudo

em duas ocasiões principais. Uma quando os medicamentos que não disponham de genéricos compartilhados ou em que apenas existam medicamentos de marca. E noutra quando uma de três exceções com a justificação técnica do médico surge junto ao medicamento prescrito (Anexo XXVI). Estas justificações são classificadas em três alíneas a), b) e c). A “Exceção a) art. 6.º” é colocada pelo médico prescriptor quando se verifica uma margem ou índice terapêutico estreito. A “Exceção b) art. 6.º” surge quando houve uma reação adversa prévia a um determinado medicamento. Finalmente, a “Exceção c) art. 6.º” diz respeito à continuidade de tratamento superior a 28 dias. No entanto, nas exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, na exceção c) o doente pode optar pelo medicamento prescrito ou um de valor inferior (10).

Neste âmbito, quando todos os parâmetros que tornam uma receita válida se verificam, o Farmacêutico pode avançar para a faturação dos medicamentos constantes da receita. De modo a evitar erros, o Sifarma tem um menu de verificação dos medicamentos aviados, que permite através da digitalização do código de barras presente na caixa do medicamento, realizar a comparação com o código de barras presente na receita. Naturalmente, esta verificação só é possível quando se trata de uma receita eletrónica, visto que, nas manuais o código de barras do medicamento não está presente. Após se realizar a verificação, pode processar-se a receita, sendo que este processo consiste, no que diz respeito às receitas eletrónicas materializadas e às receitas manuais, na impressão dos códigos de barras correspondentes aos medicamentos em questão e à venda, no verso da receita, em que o utente assina.

Outro fator importante na validação e consequente faturação da receita, diz respeito aos organismos. As siglas que constam nas receitas são “O”, correspondente ao regime geral de comparticipação e “R”, no caso da receita se destinar a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, sendo que, nas receitas manuais o regime geral de comparticipação possui uma vinheta azul, enquanto que as dos pensionistas possuem uma vinheta verde no local de prescrição. Neste âmbito, os utentes pertencem a uma entidade de assistência médica, que comparticipam alguns medicamentos e outros produtos farmacêuticos em determinadas percentagens. Ainda que alguns utentes, possam não ter nenhum plano de comparticipação adicional, pelo menos enquadram-se no SNS. Assim, as diferentes percentagens de comparticipação, verificam-se em função cada organismo, sendo que podem variar ainda conforme o tipo de medicamento e de doente (14). No que aos utentes do SNS diz respeito, o Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos (90%, 69%, 37%, 15%) consoante a sua classificação farmacoterapêutica caso não estejam incluídos na lista de medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida (15).

Ainda neste âmbito, determinadas receitas surgem com comparticipações especiais em medicamentos específicos no tratamento de determinadas patologias. Nestes casos, os utentes beneficiam de uma percentagem de comparticipação superior resultante de diplomas associados a estas terapêuticas (Anexo XXVII).

É de notar ainda que a comparticipação pode ser acrescida de um modelo de complementaridade, nos casos em que há um sistema e um subsistema que comparticipam o medicamento. Relativamente a estes modelos, existem por exemplo, os organismos do Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS), Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas, Sindicato dos Bancários Centro e Norte, Portugal Telecom (PT), Caixa Geral de Depósitos e EDP/Sãvida, que possuem acordos com o SNS. Nestas situações, o utente apresenta o cartão que lhe confere essa complementaridade, pelo que, no caso das receitas manuais, cabe ao Farmacêutico tirar uma fotocópia à receita para que seja possível enviar o original para a entidade principal e a fotocópia da receita, juntamente com a fotocópia do cartão para o organismo de complementaridade.

## 5.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os medicamentos são classificados com MNSRM quando não se inserem em nenhuma das condições previstas na legislação que contempla os MSRM. Além disto, este tipo de medicamentos não são compartilháveis, a não ser nos casos previstos na legislação que define o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos (5).

Ainda que exista medicação que não é compartilhada, como todos os outros medicamentos, estes também possuem quer efeitos adversos, quer contra-indicações, pelo que, o farmacêutico é responsável pelos seus utentes e assim durante o ato da dispensa destes medicamentos, perceber quais são os sinais e sintomas, de modo a que possa prestar o melhor aconselhamento possível e a dispensa do medicamento mais indicado.

### 5.2.1 Automedicação

Na sequência dos MNSRM, é pertinente abordar o tema da automedicação. A farmácia é um dos principais postos de saúde a que o doente recorre quando se encontra com problemas de saúde que não implicam cuidados de maior relevância ou quando não tem disponibilidade para se deslocar ao centro de saúde ou às urgências.

Neste contexto, o Farmacêutico enquanto profissional de saúde competente pode conduzir o utente à automedicação responsável, através de um MNSRM que se adeque aos problemas de saúde apresentados pelo doente, tendo em conta quer o seu alívio ou até mesmo a resolução. É assim função do Farmacêutico promover a informação e educação quanto aos MNSRM dispensados.

Assim, entende-se por automedicação a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (16). Neste âmbito, a utilização deste tipo de medicação é uma prática bastante frequente, no quotidiano, ainda que seja uma prática limitada a situações clínicas bem definidas, como por exemplo, cefaleias ligeiras, diarreia de duração inferior a três dias, entre outras e em que se deve efetuar com especificações bem estabelecidas (16).

De um modo geral, cabe então ao Farmacêutico a responsabilidade de através de uma série de questões colocadas ao utente, compreender se o quadro clínico reportado é passível de ser resolvido com medidas não farmacológicas ou se necessita de medicação e nesse caso se é possível de resolver com MNSRM ou se está numa situação de referenciação médica. Ainda neste contexto, a abordagem do Farmacêutico deve também contemplar a duração dos sintomas descritos, bem como a tentativa de tentar desmistificar outros sintomas, ainda que possam não ter sido esses que levaram o utente à farmácia mas que podem ser importantes no ato da cedência de um determinado medicamento.

Há ainda a acrescentar que no ato da dispensa de MNSRM, mesmo que seja num contexto de automedicação, o Farmacêutico deve sempre ter em conta o perfil farmacoterapêutico atual do doente, bem como outras patologias que possam afetar o doente, prevenindo deste modo possíveis contra-indicações ou interações dos medicamentos que pode aconselhar. Deverá igualmente ter em atenção que a automedicação é desaconselhada ou requer cuidados especiais em mulheres em amamentação, grávidas, bebés, crianças e idosos.

## 6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

As farmácias são os locais de eleição para a obtenção dos diversos produtos de saúde, isto porque, os profissionais que nestas se encontram, incluindo o Farmacêutico, possuem

conhecimentos e formação no aconselhamento deste tipo de produtos. Os utentes, beneficiam assim de um atendimento personalizada e direcionado para as suas necessidades que lhes permite a correta e melhor utilização possível destes produtos.

## 6.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Durante o meu estágio na FR constatei que um dos principais produtos, se não mesmo os principais, que se vendem na farmácia, são os produtos ligados à cosmética e higiene corporal.

É de notar que, embora estes produtos de saúde não sejam englobados nos medicamentos, são muitas vezes prescritos para o tratamento de diversas patologias, pelo que, também se encontra regulados por legislação, com vista à proteção da saúde pública e do consumidor final (17,18).

Neste âmbito é importante perceber a definição deste tipo de produtos. Assim, um produto de cosmética, consiste numa substância ou preparação destinada a ser colocada em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, nomeadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, dentes e mucosas bucais, com a finalidade de, exclusivamente, limpá-los, perfumá-los, modificar o seu aspeto, protegê-los ou de corrigir os odores corporais. Quanto aos produtos dermofarmacêuticos, estes contêm uma substância ativa na sua composição, permitindo-lhe uma ação medicamentosa específica no tratamento de determinadas patologias (18).

Muitos dos utentes da FR, quando se deslocavam à farmácia no âmbito da obtenção deste tipo de produtos, procuravam muitas vezes não só os habituais produtos na área da estética mas também na área da dermatologia. No entanto, em muitas das situações, era o utente que tomava a iniciativa de procurar um produto, sem aconselhamento médico prévio, pelo que, é crucial a formação do Farmacêutico nesta área para que, de uma forma correcta, possa orientar de forma devida, o utente.

Neste contexto, é fundamental o Farmacêutico conseguir distinguir os problemas do utente, entre os quais o facto de ser um problema estético ou uma patologia mais grave que requeira referência médica, pelo que, é indispensável ao Farmacêutico a capacidade de diferenciar as diferentes patologias da pele como a acne, a psoríase, o eczema, as hiperpigmentações, a dermatite atópica, entre outras.

Além de ter a capacidade de distinguir as diferentes patologias neste campo, o Farmacêutico deve ser também capaz de identificar o tipo de pele do utente, de modo a que possa determinar qual o tipo de produto a aplicar. Assim, há que ter em conta que se se estiver perante uma pele seca, deve ser aconselhado um produto emoliente, que devido ao seu carácter gorduroso é capaz de hidratar e reter a água, contrariando assim a tendência da pele seca. Por outro lado, caso estejamos perante uma pele oleosa, deve ser recomendado um produto capaz de remover o excesso de sebo, como é o caso das loções. Ainda neste contexto, para pessoas que apresentem uma pele mais sensível, devem ser aconselhados produtos que não possuam na sua constituição elementos como os parabenos, perfumes, entre outros.

A FR conta com uma grande variedade de linhas, entre as quais a La Roche Posay®, a Avène®, a Galénic®, a RoC®, a Vichy®, a Caudalie®, a Eucerin®, a Decubal®, a A´Derma®, a Mustela®, a Aveeno®, a Klorane®, a Lutsine®, a Ducray®, a Isdin®, a B-lift®, a Elancyl®, a Barral® entre outras. Tendo em conta que esta é uma área que apresenta pouca formação a nível académico, tentei durante o meu período de estágio na FR apreender o máximo de informação relativa a este tipo de produtos.

## 6.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos que se destinam à prática de uma alimentação especial são produtos alimentares que, devido à sua composição e aos processos especiais de fabrico, se diferenciam dos dos géneros alimentícios que habitualmente são consumidos, e assim se tornam adequados ao objetivo nutricional pretendido, sendo portanto comercializados (19,20).

Neste âmbito, considera-se que uma alimentação especial aquela que corresponde às necessidades nutricionais de pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado, de pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos e ainda de lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde. Ainda neste contexto, são também legisladas, as disposições aplicáveis a cada um dos seguintes grupos de géneros alimentícios, destinados a uma alimentação especial, pelo que, são estabelecidas por legislação específica as fórmulas para lactentes e fórmulas de transição, os alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e a crianças de pouca idade, os alimentos destinados a serem utilizados em dietas de restrição calórica para redução do peso, os alimentos dietéticos para fins medicinais específicos e os alimentos adaptados a um esforço muscular intenso, sobretudo para os desportistas (19,20).

A composição e formulação destes produtos deve basear-se em princípios médicos e nutricionais sólidos, sendo que, a sua utilização é normalmente definida pelo fabricante, devendo ser segura, benéfica e eficaz no que respeita à satisfação das necessidades nutricionais particulares dos doentes às quais, estes produtos se destinam. Este tipo de produtos são aplicados em diversos fins medicinais específicos como são os casos de situações menos complexas como doenças gastrointestinais, estados diarreicos ou de vômitos, na geriatria e gravidez, mas também em situações um pouco mais complexas como as doenças oncológicas, situações de stress pós-operatório, e casos de disfagia e mal-nutrição (21).

Neste contexto, os produtos que mais dispensei durante o meu período de estágio na FR foram o Fortimel®, um suplemento hiperproteico sem lactose, o Ceregumil® com o objetivo de aumentar o apetite, o Dioralyte®, em contexto de reposição de eletrólitos em estados diarreicos e tanto o Centrum® como o Cerebrum®, nos casos de necessidade de estados de maior cansaço intelectual e necessidade de concentração.

## 6.3. Produtos dietéticos infantis

De um modo geral, e caso não se verifiquem contra-indicações quer para o lactente, quer para a mãe, o Farmacêutico deve sempre promover o aleitamento materno, uma vez que este traz inúmeros benefícios de saúde ao recém-nascido, pois leite materno é composto por inúmeras proteínas, anticorpos, lípidos e vitaminas, apresentando um teor em água ideal para o recém-nascido (22).

Segundo a OMS, durante o primeiro semestre de vida, o aleitamento materno deve ser exclusivo. Ainda assim, também se pode verificar em casos particulares, sem especiais contra-indicações, o aleitamento por um período de tempo menor ou um aleitamento parcial com introdução de outras formas de alimentação ao longo do tempo (23).

Contundo, muitas vezes surgem patologias inerentes à alimentação do lactente, pelo que, nestes casos consoante a idade do lactente, existem várias gamas de leites, com diferentes características específicas, como por exemplo leite normal, leite anti-obstipante, leite anti regurgitante, entre outros. Assim, a composição dos leites disponíveis no mercado varia de acordo quer com as exigências nutricionais, quer com a idade da criança.

Durante o meu período de estágio na FR os produtos mais solicitados foram os leites da Nestlé® quer o NAN, que o Nidina.

#### 6.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais

No reportório de produtos fitoterapêuticos incluem-se todos os produtos e medicamentos à base de plantas medicinais que têm por objetivo tirar partido das propriedades curativas e preventivas das plantas. Um medicamento fitoterapêutico é aquele 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).

Tal como o restante reportório de medicamentos existentes numa farmácia, também os produtos fitoterapêuticos se apresentam sobre várias formulações, como por exemplo, cápsulas, chás, ampolas, gotas, entre outras formulações.

Este tipo de produto é usado com vários objetivos. Em certos casos podem ser usados como complemento de uma terapia, pelas suas propriedades curativas e preventivas, tendo por base a medicina tradicional. Noutras situações são usados para corrigir desequilíbrios do organismo, provocados essencialmente por fadiga, má alimentação, stress e noutras prevenir infeções urinárias, excesso de peso ou a obstipação.

De um modo geral, os nutracêuticos são constituídos por vitaminas, minerais, antioxidantes, entre outros, pelo que, contribuem para uma melhoria quer do bem-estar físico, quer psicológico, ainda que não devem de forma alguma substituir uma alimentação completa e equilibrada.

Neste âmbito, tendo em conta que os nutracêuticos são constituídos à base de produtos naturais, são muitas vezes desprezados, por parte dos utentes, as suas contra-indicações, interações ou efeitos adversos. Assim, o Farmacêutico deve sempre interagir com o utente, numa tentativa de perceber qual o fim a que se destina a utilização deste tipo de produtos, bem como perceber se utiliza outro tipo de medicação pois, estes produtos são ricos em diversas substâncias que podem interagir com muitos dos medicamentos normalmente utilizados em patologias crónicas.

Durante o meu estágio na FR, os produtos fitoterapêuticos mais solicitados foram as Arkocápsulas® no controlo dos índices de gordura, a Valeriana para a ansiedade e as insónias e ainda o Satago®, um suplemento alimentar que ajuda a eliminar as perturbações digestivas, e funciona também como desintoxicante.

#### 6.4. Medicamentos de uso veterinário

Fazem parte dos medicamentos de uso veterinário 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. Este tipo de medicação está identificada com a designação “uso veterinário” em fundo verde e não é sujeita a comparticipação (24,25).

No âmbito deste tipo de medicação, existe um modelo normalizado de receita médico-veterinária. Este modelo deve ser utilizado pelos médicos veterinários para a prescrição de medicamentos veterinários sujeitos a prescrição, sendo que se trata de um modelo de receita em triplicado. Assim, um exemplar fica com o veterinário, outro com o utente e o original é entregue farmácia. Nas ocasiões em que este modelo não é cumprido, a

farmácia deve fotocopiar e arquivar as receitas, desde que estas se encontrem devidamente validadas, juntamente com o talão da venda.

Durante o meu período de estágio na FR foi implementado o “espaço animal”, com um local de destaque imediatamente atrás de um dos balcões de atendimento. Neste local podiam encontrar-se diversos medicamentos de uso veterinário como pílulas contraceptivas, antiparasitários, de uso interno e externo e produtos de higiene animal.

Quando surgem prescrições veterinárias com medicamentos de uso humano, por parte do médico veterinário, é necessário arquivar a receita como comprovativo da cedência do respetivo medicamento, especialmente quando se tratam de antibióticos.

O farmacêutico deve ainda alertar sempre para a necessidade de vacinação dos animais, possíveis doenças transmissíveis ao Homem e para idas periódicas ao veterinário.

## 6.5. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são 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 quatro fins diferentes. Nestes englobam-se o diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, o diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência, o estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e o controlo da concepção (26).

A classificação deste tipo de dispositivos define-se em função do seu grau de risco, pelo que, os de Classe I, são os de baixo risco, entre os quais, sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, fraldas, termómetros, medidores de tensão arterial, entre outros. Nos de Classe IIa, inserem-se os de médio/baixo risco, onde se englobam as compressas de gaze, adesivos, lancetas e luvas cirúrgicas. Relativamente aos de Classe IIb, são considerados os de médio/alto risco, como por exemplo as canetas de insulina e preservativos masculinos e finalmente os de Classe III, isto é, os de alto risco que são os pensos com medicamentos impregnados e dispositivos intrauterinos que não libertem prostagénios.

A FR comercializa vários destes tipos de dispositivos médicos, quer sejam indicados na prevenção, quer na cura ou co-adjuvância no tratamento de uma determinada. Durante o meu período de estágio, os produtos que mais dispensei neste âmbito foram as gazes esterilizadas e adesivos, as ligaduras e os pensos, os testes de gravidez e as meias elásticas.

## 7. Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Reis

O panorama de constante evolução e inovação da sociedade também afeta, naturalmente, as farmácias. Assim, como tentativa de constante atualização e não perder a dinâmica da evolução das necessidades dos doentes as farmácias deixaram de se limitar a serem meros locais de venda de medicamentos e preparação de manipulados para uso humano e veterinário, desenvolveram os seus âmbitos de atuação, no que respeita à prestação de serviços de saúde, transformando-se assim em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utente (27).

O Farmacêutico, como um dos principais profissionais de saúde, tem como objetivo satisfazer as necessidades do utente. Assim, através deste tipo de serviços e cuidados, o

Farmacêutico consegue disponibilizar um melhor controlo do estado de saúde do utente e consequentemente, na sua qualidade de vida. Através de uma série de serviços, o Farmacêutico atinge a plenitude das suas capacidades, no que ao cuidado farmacêutico diz respeito, pois mediante estes serviços consegue obter resultados relativos ao estado de saúde do doente, que lhe permitem estabelecer um plano, farmacológico ou não, com o objetivo de prevenir a doença, promover a saúde e melhorar a qualidade de vida do utente (1).

Em seguida, irei abordar alguns dos serviços que se desempenham na FR.

## 7.1. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é a actividade de saúde pública que tem por objectivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos (1).

O Farmacêutico tem o dever de comunicar as suspeitas de reacções adversas de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos, pelo que, se for detectada uma reacção adversa a medicamentos (RAM), esta deverá ser registada através do preenchimento de um formulário que é posteriormente enviado ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância (1).

Na notificação espontânea de RAM o Farmacêutico deve obter informação sobre os sinais e sintomas da reacção adversa, da sua duração, gravidade e evolução. Deve também estabelecer uma relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos, e ainda determinar qual o medicamento suspeito, bem como data de início e de suspensão do medicamento, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica. Por fim deve também ser sempre feita uma análise relativa a outros medicamentos que o doente esteja a tomar incluindo os MNSRM (1).

## 7.2. Recolha de medicamentos fora de validade

Além da prestação de cuidados de saúde centrada no utente, as farmácias desenvolvem também ações do interesse da população em geral, tais como a recolha de medicamentos cujo prazo de validade expirou ou que utentes não usem e pretendam reciclar, sendo que para tal, existem protocolos estabelecidos com a VALORMED® (35).

A VALORMED® disponibiliza aos cidadãos, através dos contentores que se encontram instalados nas farmácias, um sistema cómodo e seguro para se libertarem das embalagens vazias e medicamentos fora de uso (35).

Este tipo de resíduos deve ser considerado como um resíduo especial e, por isso, recolhido seletivamente e sob controlo Farmacêutico para depois ser processado em estações de tratamento adequadas.

Os contentores da VALORMED® encontram-se devidamente identificados e são invioláveis, sendo que, quando se encontra cheio, o contentor é devidamente selado e pesado. Em seguida a ficha do contentor é preenchida em triplicado, onde constam o número de registo, identificação da farmácia, peso do contentor, rubrica do operador e da pessoa responsável pelo seu transporte. Um desses triplicados é arquivado na farmácia enquanto que o original e duplicado seguem com o contentor.

A instituição desta prática previne que sejam depositadas embalagens de medicamentos, muitas das vezes com estes no seu interior, no lixo doméstico, contribuindo assim para a saúde pública e ambiental. É de ressaltar que, durante o meu período de estágio, por diversas vezes me foram entregues sacos de medicação para depositar no contentor da VALORMED®, sendo que, muitas das vezes os utentes se dirigiam à farmácia

apenas com este intuito, o que demonstra que a ideia está ser bem recebida pelas pessoas, sendo cada vez maior a preocupação da reciclagem dos medicamentos.

### 7.3. Rastreios

A FR tem como preocupação oferecer aos seus utentes serviços de qualidade. Neste sentido, durante o meu período de estágio, foram efetuados alguns rastreios, normalmente tendo por base a determinação de parâmetros como a glicémia, colesterol e tensão arterial.

Neste contexto, foi também desenvolvido pela FR juntamente com o ginásio “Academia de Judo Ginásio de Castelo Branco” um evento designado “Dia do coração”, no qual tive a oportunidade de participar. Este evento, tratou-se de mais um dos rastreios promovidos pela FR, neste caso juntamente com um ginásio da cidade, no qual a nossa equipa se deslocou a este ginásio e realizou medições de glicémia, colesterol e tensão arterial. Em função dos resultados obtidos com estas determinações, aconselhávamos os utentes a terem um estilo de vida saudável, sobretudo no que toca à alimentação e à prática de exercício físico.

### 7.4. Determinação de parâmetros fisiológicos

Um dos serviços que os utentes podem usufruir na FR é a determinação de parâmetros fisiológicos, nos quais se inserem a antropometria e a medição da pressão arterial.

A antropometria consiste na medição da pessoa, parâmetro importante sobretudo no relacionamento com determinadas patologias, como a obesidade. Os utentes que se dirigem à FR para usufruir deste serviço, contam com um aparelho digital que faz a medição do peso e altura, calculando o respetivo índice de massa corporal (IMC), isto é, um índice que expressa a relação entre o peso e a altura de um indivíduo, sendo que, se estabelece através desta relação o peso ideal ou os valores a partir dos quais se considera que uma pessoa se encontra num estado de obesidade. Este tipo de aparelhos digitais, possuem uma impressora integrada, pelo que após as determinações, fornece ao utente um papel com os valores. Muitas das vezes, os utentes não percebem os valores, especialmente os referentes ao IMC, pelo que, cabe ao Farmacêutico explicar quais os valores referência para a pessoa se encontrar saudável. Durante o meu estágio, sempre que um utente apresentava resultados pouco favoráveis para a sua saúde tentava aconselhá-lo a mudar alguns hábitos alimentares que o pudessem prejudicar, juntamente com o incentivo da prática de desporto moderado, numa tentativa de atingir e manter um peso saudável.

Outros dos serviços, que se podem obter neste âmbito na FR é a medição da tensão arterial. Várias são as razões que levam um utente a dirigir-se a uma farmácia para avaliar a sua tensão arterial, pelo que, existem os utentes que já são hipertensos diagnosticados e assim dirigem-se à farmácia para controlar regularmente os seus valores, embora também surjam muitos utentes que recorrem a este serviço devido a sensações de mau estar, fraqueza ou tonturas. Durante o meu período de estágio, prestei por diversas vezes este tipo de serviço, inclusive no rastreio que referi anteriormente. O processo de determinação da tensão arterial tem um procedimento implícito que importa cumprir para que os utentes possam obter os resultados mais fidedignos possíveis. Assim, é necessário garantir que o utente não fumou, praticou exercício físico, tomou café ou bebidas alcoólicas nos trinta minutos precedentes à determinação. Além disto, é importante não medir de imediato a tensão ao utente, isto é, é fundamental conversar uns minutos com a pessoa e garantir que descansou alguns minutos antes da determinação. Posteriormente, o utente deve estar bem instalado,

com o braço relaxado e a braçadeira bem colocada, num local sempre livre de roupa, sendo que, durante a medição o utente deve ainda permanecer calado.

Nos momentos precedentes à medição, em que o Farmacêutico deve estabelecer uma conversa com o utente enquanto este relaxa, um dos temas pertinentes é saber se este é um hipertenso diagnosticado e caso o seja, qual a medicação que faz e tentar perceber se a cumpre regularmente. O Farmacêutico pode ainda incentivar o utente na promoção de medidas não farmacológicas tais como a redução da ingestão de sal, prática regular de exercício físico, redução da ingestão de gorduras e de álcool, aumento da ingestão de frutas e vegetais e cessação dos hábitos tabágicos.

Em função dos resultados obtidos neste tipo de teste, nomeadamente quando o utente apresente valores acima ou abaixo do normal, é aconselhável transmitir ao utente que deve monitorizar a sua pressão arterial durante alguns dias e caso os valores se mantenham alterados, é necessário consultar um médico.

Nos casos em que as determinações são feitas em utentes não diagnosticados com hipertensão e estes apresentam valores elevados, deve começar-se por explicar ao utente que se pode tratar de um valor isolado que pode ser resultante de vários fatores, sendo sempre importante deixar o utente tranquilizado. Assim, deve-se aconselhar o utente a monitorizar de forma regular a sua pressão arterial durante um mês. Juntamente com estas determinações regulares, o utente deve ser aconselhado quanto às medidas não farmacológicas das quais pode usufruir, visto que, muitas vezes estas são suficientes para se notarem alterações na pressão arterial, sem ser necessário recorrer a medicação. Ainda assim, caso não se verificam melhorias ou caso a tensão arterial se encontre permanentemente elevada, é necessário aconselhar o utente a dirigir-se a uma consulta médica.

## 7.5. Determinação de parâmetros bioquímicos

Na sequência dos serviços existentes na FR, surge a determinação dos valores de parâmetros bioquímicos, nos quais se inserem a determinação da glicémia, do colesterol e dos triglicéridos.

Apesar deste tipo de testes se realizarem na farmácia e serem cobrados ao utente, estes têm que ter com conta que estes testes não servem de diagnóstico e são usados meramente para controlo. Assim, caso se verifiquem valores desviados do padrão normal, é necessário aconselhar o utente a repetir a determinação noutra dia e informar que podemos estar perante uma situação isolada. No entanto, caso os valores se tornem repetitivos o farmacêutico deve encaminhar o utente para o médico.

Os utentes habituais da FR, contam com um cartão onde são registados os valores dos parâmetros bioquímicos determinados, bem como a data e a hora da medição.

A Diabetes *Mellitus* é uma das principais patologias encontradas nos utentes. Assim, a determinação da glicémia tem um carácter importante quer no controlo da patologia em doentes já medicados, quer no despiste de uma eventual necessidade de um diagnóstico mais aprofundado para verificar se a patologia está presente em utentes eventualmente não diabéticos.

Neste contexto, é importante o Farmacêutico ter presente os valores de referência desta patologia. Assim, e de acordo com a OMS, os valores normais de glucose no sangue em jejum são os inferiores a 110 mg/dl e os valores normais de glucose pós-prandial são os menores que 140 mg/dl (28).

Tabela 2. Valores de referência da glicémia capilar (28)

Índice bioquímico	Valor de referência (mg/dl)
Glicémia pré prandial (jejum)	<110
Glicémia pós prandial (até 2 a 3 horas após a refeição)	<140

O Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, é fundamental no acompanhamento do doente diabético. Neste contexto, é sua função promover a adesão ao tratamento farmacológico mas também na adoção de medidas não farmacológicas, que passam pela prática regular de exercício físico e alimentação moderada.

Antes de efetuar uma medição, deve ser estabelecida uma conversa com o utente onde se tente perceber quanto tempo passou desde a última refeição, sendo que idealmente as determinações deverão ser realizadas em jejum. Durante a determinação o Farmacêutico deverá utilizar luvas. Antes de executar a punção, deverá exercer uma pequena pressão no dedo que irá ser picado para estimular a circulação, seguindo-se o processo de desinfetar o mesmo. Após se inserir a tira-teste no aparelho e realizarmos a punção capilar na zona lateral da polpa do dedo, rejeita-se a primeira gota de sangue e recolhe-se a gota seguinte na tira-teste. O teste da glicémia é relativamente rápido, pelo que, após alguns segundos, o aparelho processa o resultado e comunica-se o valor ao utente, devendo a abordagem seguinte ser baseada consoante os valores presentes na tabela 1.

Na FR também é possível realizar a determinação de colesterol total, bem como dos triglicéridos. O colesterol elevado é um problema de saúde encontrado com bastante frequência em diversos utentes, muitas vezes devido a uma má alimentação, ainda que esta patologia também possa ter uma forte componente genética. É uma patologia que deve ser devidamente controlada, uma vez que é um dos fatores chave para o desenvolvimento da doença aterosclerótica. A má alimentação, muitas das vezes é acompanhada de fatores como o hábito tabágico, a pressão arterial elevada, o sedentarismo e o stress, pelo que, todos juntos constituem fatores mais que suficientes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares que são a principal causa de morte e incapacidade permanente. Embora, idealmente a determinação do colesterol total deva ser feita em jejum, os aparelhos possuem algoritmos que permitem estabelecer uma relação entre o nível de colesterol atual e o facto da pessoa já não estar em jejum, pelo que, a determinação pode ser feita em qualquer altura do dia (29).

O procedimento realizado é idêntico ao que já expliquei, anteriormente na determinação da glicémia, contudo a quantidade de sangue tem de ser superior.

Tabela 3. Valores de referência do Colesterol Total (29):

Colesterol Total	Valores de referência (mg/dL)
Normal	≤ 190
Normal-elevado	200-239
Muito Elevado	≥240

Tabela 4. Valores de referência dos triglicéridos (29):

Triglicéridos	Valores de referência (mg/dL)
Normal	>150
Normal-elevado	150-199
Elevado	200-499
Muito-elevado	≥500

Os valores de referência para o colesterol total situam-se abaixo dos 190 mg/dl, enquanto que para os triglicéridos o valor referência é de 150 mg/dL. Mais uma vez, o Farmacêutico deve interpretar os valores obtidos, promovendo a adesão à terapêutica, se for esse o caso, e aconselhar medidas não farmacológicas, tais como uma dieta pobre em gorduras ou a realização de atividade física regularmente, uma vez que, valores elevados constituem um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares associado a outros fatores já mencionados.

## 10. Preparação de medicamentos

Uma das funções inerentes à profissão farmacêutica é a preparação de medicamentos à população, num processo designado de produção de medicamentos manipulados.

Os medicamentos manipulados são qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Neste contexto, inserem-se as Fórmulas magistrais, isto é, o medicamento é preparado na farmácia comunitária ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina, mas também os Preparado oficinais, ou seja, qualquer medicamento preparado segundo as indicações compreendidas, numa farmacopeia ou num formulário, em farmácia comunitária ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço (30).

Para preparar um medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, sendo que, assim como para a prescrição, também a preparação por parte do Farmacêutico deve ter por base as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados (3). Além disto, as matérias-primas utilizadas na preparação de medicamentos manipulados têm de cumprir obrigatoriamente as exigências da respetiva monografia, isto é, é impreterível que estejam inscritas na Farmacopeia Portuguesa ou numa farmacopeia de outro estado membro da União Europeia. Para além deste fator, as matérias-primas têm ainda de ser acompanhadas pelo respetivo boletim de análise, aquando da sua receção na farmácia (3).

Para se realizar a dispensa de manipulados é obrigatória a apresentação de uma receita eletrónica. De um modo excecional, com a introdução de uma exceção, as receitas manuais podem conter manipulados com a devida comparticipação, ainda que, a receita só deva contar com um manipulado, e como as indicações médicas, nomeadamente a palavra manipulado e a designação faça segundo a arte (FSA) (31).

Atualmente, todos os medicamentos manipulados são comparticipados pelo Estado em 30% do preço total, desde que estes se encontrem inscritos na Farmacopeia Portuguesa, no Formulário Galénico Nacional ou na lista de medicamentos manipulados comparticipáveis disponível em Diário da República (14).

Uma das vantagens da preparação de manipulados é a otimização do tratamento através do ajuste da dose, sobretudo em doentes pediátricos ou geriátricos, diminuindo assim a possibilidade de intolerâncias, pela adequação da dose em doentes com o perfil farmacocinético particular. Ainda assim, a verdade é que no panorama atual, tanto a prescrição como a procura de medicamentos manipulados é muito reduzida, pelo que, na FR não se produzem manipulados.

## 11. Contabilidade e gestão

### 11.1. Processamento de receituário e faturação a entidades participantes

Para que a farmácia possa ser reembolsada no valor das participações feitas aos utentes ao longo do mês, é necessário que todas as prescrições estejam em conformidade, pelo que, o Farmacêutico deve sempre conferir o receituário no momento da dispensa.

No que respeita às receitas eletrónicas materializadas e às receitas manuais, durante a faturação, é atribuído pelo programa Sifarma 2000 um número e um lote a cada receita, que fica registado no verso da receita. Assim, no verso da receita ficam discriminados vários parâmetros essenciais como a identificação da farmácia, o diretor técnico, a data de aviamento, o código de trabalho do colaborador responsável pelo aviamento, o código do organismo que participa, o número da receita, lote e série, os códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, acompanhados do nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e dimensão da embalagem, o custo de cada medicamento e os encargos de utente e do organismo correspondentes ao mesmo, o custo total da receita e os encargos totais do utente e do organismo que participa. Num processo complementar à impressão de todos estes dados no verso da receita, esta tem também de ser carimbada e rubricada pelo profissional que a dispensa e devem também ser assinada pelo utente que comprova a dispensa dos medicamentos. Nos casos em que o doente não sabe assinar, a lei prevê Farmacêutico pode assinar pelo utente (13).

Neste contexto, cada profissional é responsável pelas suas receitas, pelo que, as deve conferir atentamente, antes, durante e após o atendimento de cada utente tendo em conta os demais parâmetros de forma a corrigir qualquer erro associado atempadamente.

Assim, ainda que cada profissional seja responsável pela conferência da sua receita durante o atendimento, na FR as receitas são conferidas duas vezes, por dois profissionais diferentes. O primeiro profissional que confere as receitas é responsável por as recolher inicialmente, sendo que estas encontram-se guardadas em gavetas nos balcões de atendimento, onde se encontram divididas pelos diferentes organismos, facilitando assim o processo de verificação e organização de lotes. De um modo geral, todos os parâmetros são revistos para garantir que não houve erros de aviamento e uma vez detetados são comunicados ao operador em questão, sendo este responsável por contactar o utente ou o médico prescriptor, dependendo da situação em questão. Os principais aspetos que devem ser tidos em conta durante a conferência das receitas são: a presença do número da receita e respetivo código de barras, o local de prescrição e respetivo código de barras (pode não estar presente no caso das receitas manuais), a identificação e assinatura do médico prescriptor, a validade da receita, a correspondência entre o que foi prescrito e o que foi cedido, a quantidade de embalagens por receita, a introdução do código do organismo correto, a data de aviamento, o carimbo da farmácia e as rubricas do operador que aviou a receita, bem como do utente aviado. Em função dos possíveis erros detetados, existem vários arquivos com designações diferentes onde são colocadas as receitas que apresentem problemas de validação, ficando aqui pendentes até se resolver o problema que apresentam.

A partir do momento em que as receitas se encontrem conferidas e não se apresentem com erros de validação, estas são separadas de acordo com os organismos e agrupadas em lotes constituídos por trinta receitas, com exceção do último lote e de alguns subsistemas, que podem conter um número inferior.

Assim, no final de cada mês ou quando um lote está completo, estes são fechados, mesmo que não estejam completos com as 30 receitas, emitindo-se o verbete de identificação do lote (Anexo XXVIII), através do programa Sifarma 2000, ou seja um resumo

das 30 receitas desse lote, no qual consta o nº de lote, a quantidade de receitas do lote, o valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas, os encargos dos utentes, entre outros. O verbete de identificação é carimbado e anexado às receitas do lote em questão. Após o fecho de todos os lotes de cada organismo, é emitida a relação-resumo de lotes (Anexo XXIX), em triplicado, e a fatura mensal de medicamentos de cada entidade responsável pelas participações (Anexo XXX), em quadruplicado, sendo que, estes documentos são devidamente validados através do carimbo e rúbrica do diretor técnico. O receituário é, então, enviado às respetivas entidades. Os lotes referentes ao SNS e ADSE, juntamente com os verbetes de identificação de lote, a relação de resumo de lotes e a fatura mensal em duplicado, são enviados para a ACSS, mais propriamente ao Centro de Conferência de Faturas (CCF), na Maia. Os lotes das restantes entidades, fazendo-se acompanhar pela relação-resumo de lotes em duplicado e pelas faturas mensais em triplicado, são enviados até ao dia 10 de cada mês para a ANF. Depois de conferido o receituário, o montante da participação é reembolsado pela ANF, que funciona como intermediário entre as farmácias e os vários organismos de participação.

No decurso da conferência das receitas no CCF, caso seja detetada alguma irregularidade, as receitas são devolvidas dois meses após o mês de aviamento das receitas. A farmácia poderá então recorrer novamente à sua correção ou emitir as notas de crédito ou débito, enviando-as para o CCF com a fatura mensal do mês seguinte.

Todo este processo que descrevi é válido para receitas eletrónicas materializadas e receitas manuais, uma vez que, as receitas eletrónicas não materializadas não necessitam deste tipo de processo, pois são transmitidas automaticamente para o seu respetivo destinatário, em função do organismo, através de via informática. Neste âmbito, importa também salientar que as receitas eletrónicas sem papel são colocadas nos lotes eletrónicos, isto é, nos lotes 97 e 96 conforme tenham sido validadas com ou sem sucesso pelo SPMS. Deste modo, quando a farmácia confere o receituário, os lotes 97 e 96 não terão qualquer receita física para entrega no CCF, bem como também não estarão limitados aos lotes de trinta receitas como acontece nos outros organismos.

Em relação às receitas especiais, isto é, aquelas que contêm medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, é ainda necessário enviar ao INFARMED os registos conforme os prazos exigidos. Assim a farmácia tem de enviar ao INFARMED, geralmente em carta registada com aviso de receção, até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa, a listagem de todas as receitas informatizadas especiais aviadas, na qual constem os dados do adquirente e do doente. No que se refere às receitas manuscritas, a farmácia tem que enviar ao INFARMED cópia digitalizadas destas receitas, via e-mail, até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa, sendo que, em ambos os casos, fica um duplicado arquivado na farmácia durante um período mínimo de 3 anos. Para além disto, é ainda realizado de forma anual um balanço das entradas/saídas, o qual deve ser devidamente confirmado, carimbado e assinado pelo Diretor Técnico e posteriormente enviado ao INFARMED. Anualmente é enviado para o INFARMED, até ao dia 31 de Janeiro do ano seguinte, o mapa de balanço anual entradas/saídas destas substâncias juntamente com uma listagem das existências no início e no fim do ano (32,33).

Durante o meu período de estágio pude acompanhar todo o processo de processamento de receituário anteriormente descrito.

## 11.2. Documentos contabilísticos e princípios fiscais

O contabilista é o elemento principal responsável por toda a burocracia da parte contabilística. Ainda assim, o Farmacêutico deve possuir conhecimentos básicos de gestão e contabilidade, ou seja, deve possuir algumas noções do funcionamento da farmácia enquanto empresa, uma vez que é preciso contactar diariamente com uma série de documentos de vertente administrativa, como por exemplo os que se encontram na tabela 4.

Tabela 5. Documentos Contabilísticos em Gestão de Farmácia Comunitária

Fatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento que caracteriza a encomenda, quanto à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA, devendo ser conferida após a sua chegada à farmácia com a guia de remessa.</li> </ul>
Guia de remessa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento que acompanha obrigatoriamente a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia.</li> <li>- Permite conferir a encomenda.</li> </ul>
Recibo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento que comprova um pagamento efetuado pela farmácia.</li> </ul>
Nota de devolução	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento emitido aquando do processamento de uma devolução.</li> <li>- Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução.</li> </ul>
Nota de crédito	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento enviado pelo fornecedor aquando da receção da nota de devolução.</li> </ul>
Inventário	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consiste na quantificação de todas as imobilizações físicas da farmácia. No final de cada ano civil procede-se informaticamente à listagem do inventário. Este discrimina todos os produtos existentes na farmácia, sendo depois remetido aos serviços de contabilidade.</li> </ul>
Balanço	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constitui um inventário valorizado de todos os bens (equipamentos, existências) e direitos (dívidas dos utentes, créditos do SNS e de subsistemas de saúde) da farmácia, assim como de todas as suas obrigações (dívidas da empresa a terceiros).</li> <li>- Através do balanço pode apurar-se a situação financeira da farmácia, servindo o mesmo de suporte documental ao património da empresa.</li> <li>- O balanço deve ser feito no final de cada ano civil.</li> </ul>
Balancete	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É um complemento ao balanço realizado todos os meses pelo contabilista.</li> <li>- O balancete permite que o farmacêutico vá avaliando a situação económica da farmácia.</li> </ul>

Ainda assim, os conhecimentos de um Farmacêutico Comunitário não se devem limitar à vertente contabilística e administrativa, isto é, a vertente fiscal é também um campo inerente à profissão farmacêutica, pelo que, os termos da tabela 5, devem ser do domínio do Farmacêutico.

Tabela 6. Aspetos fiscais de conhecimento Farmacêutico

Imposto sobre o valor acrescentado (IVA)	- valor deste imposto encontra-se dependente do valor das compras e das vendas de cada mês. De acordo com as leis em vigor, na farmácia existem produtos com IVA a 6% ou a 23%.
Imposto sobre o rendimento das pessoas singulares (IRS)	- todos os produtos de 6% de IVA entram para as despesas de IRS, enquanto os produtos a 23% só entram quando acompanhados de receita médica.
▫ Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas (IRC)	- é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia durante o ano.

## 11. Formação contínua

Os profissionais de saúde têm de acompanhar, de forma permanente, a constante evolução da medicina e das novas metodologias de terapêutica. O Farmacêutico, como principal especialista do medicamento e como um dos profissionais de saúde mais próximos dos doentes, ao longo da sua carreira, deverá manter-se sempre atualizado tendo em conta que esta é uma área em constante evolução.

Neste âmbito, a formação continuada é uma obrigação da profissão farmacêutica, pelo que, o Farmacêutico deve manter-se informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente. Esta formação continuada deve incluir a frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia, e ainda a leitura de publicações que contribuam para a sua actualização profissional e reforço das suas competências.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de usufruir de algumas formações que decorreram na FR, as quais me foram bastante úteis na obtenção de conhecimentos quer científicos, no que respeita às características do produto em si, que a nível de marketing, no que respeita à forma de tentar vender o produto. As formações em que participei foram realizadas pela Reckit, Zambon, Sanofi, Caudalie e Eucerin. As formações englobam produtos da Durex, Dr. Scholl, Fluimucil, Spidifen, Spidiplast, Fluirespira, Nurofen, Telfast, Opticro e produtos de cosmética da Caudalie.

## 12. Conclusão

A realização do estágio em Farmácia Comunitária foi uma oportunidade em que tive de me colocar à prova. Por um lado, é uma experiência que nos exige diariamente por em prática o “raciocínio farmacêutico” que construímos ao longo de todo o percurso académico. Por outro lado, é também colocada à prova a nossa capacidade de adaptação a uma realidade completamente diferente da académica. Refiro-me claro à vertente profissional e ao mundo do trabalho. Assim, quer pelo facto de poder testar todos os meus conhecimentos que adquiri ao longo dos Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, quer pelo facto de poder contactar pela primeira vez com a realidade de um Farmacêutico Comunitário, penso que foi uma experiência a todos os níveis enriquecedora.

Na Farmácia Reis integrei durante este período de estágio uma equipa bastante competente do ponto de vista profissional, mas também do ponto de vista académico, que sempre me tentou transmitir toda a informação pertinente no âmbito da minha formação enquanto futuro Farmacêutico.

Neste sentido, o meu estágio iniciou-se numa vertente mais aplicada à receção, conferência e armazenamento de encomendas, o que me permitiu inicialmente começar a contactar e conhecer os vários tipos de produtos que existem no mercado. Com o decorrer do tempo comecei a conhecer as outras valências de um Farmacêutico, isto é, desempenhei atividades como a separação de lotes para faturação, a correção de receituário, a reposição de stocks e organização de montras e devoluções, entre outras. Naturalmente, fui aprendendo também a trabalhar com o programa Sifarma 2000, no que ao atendimento concerne, e daqui surgiu a parte que mais me cativou no estágio, o contacto com o utente. O facto da Farmácia Reis se encontrar posicionada num local bastante apelativo, permitiu-me contactar com pessoas de várias faixas etárias, bem como de diferentes níveis de conhecimento no que ao medicamento diz respeito. Tudo isso foi um grande desafio, especialmente tentar explicar a pessoas idosas como realizar a toma da medicação.

Este estágio deu-me também a conhecer de perto a grande importância do Farmacêutico Comunitário, visto que este é o último profissional de saúde. Como tal, é o último “filtro” que existe entre o processo de aquisição do medicamento e a sua administração. Assim sendo, concluo que o atendimento de um Farmacêutico deve ser o mais profissional possível, exigindo-se-lhe níveis de concentração elevados, uma vez que o ato farmacêutico é de elevada responsabilidade.

De um modo geral, considero que este estágio foi uma oportunidade fundamental e indispensável para completar a minha formação enquanto farmacêutico pois permitiu-me contactar com a realidade farmacêutica a nível comunitário.

## 13. Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3rd ed.; 2009.
2. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
3. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
4. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
5. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006.
6. Assembleia da República. Decreto de Lei n.º 189/2008 de 24 de Setembro. Diário da República. 2008.
7. Assembleia da República. Decreto-Lei n.º. 242/2000 de 26 de Setembro. Diário da República. 2000.
8. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 1997.
9. Assembleia da República. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho. Diário da República. 2009.
10. Ministério da Saúde. Portaria n.º 137-A/2012, de 12 de Maio. 2012.
11. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Deliberação n.º 173/CD/2011, de 27 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2011.
12. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2012.
13. Ministério da Saúde. Portaria n.º 137-A/2012. Diário da República. 2012; 92.
14. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio. Diário da República. 2013; 1º série, N.º.93.
15. Ministério da Saúde. Portaria n.º 924-A/2010 de 17 de Setembro. Diário da República. ; 1ª série, N.º.182.
16. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
17. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2008.

18. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 115/2009, de 18 de Maio. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.
19. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 227/99 de 22 de Junho. Diário da República. 1999.
20. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 285/2000, de 10 de Novembro. Diário da República. 2000.
21. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de Novembro. Diário da República. 2008.
22. ORGANIZATION WH. THE OPTIMAL REPORT OF AN EXPERT CONSULTATION Genève; 2001.
23. Guerra A. Alimentação e nutrição do lactente. 08739781st ed.; 2012.
24. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro. Diário da República. 2009.
25. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho. Diário da República .
26. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.
27. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
28. L. Ryden [a. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. Eur Heart J. 2013.
29. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. ; 32.
30. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
31. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2010.
32. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 1993.
33. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Circular Informativa N.º 166: Registo de psicotrópicos e estupefacientes. Legislação Farmacêutica Compilada. 2015.
34. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
35. <http://www.valormed.pt/>. [Online].; 2016 acedido a 2016 06 22.



# Capítulo 3 - Síntese e avaliação da ação antiproliferativa e antimicrobiana de análogos da esqualamina

## 1. Introdução

### 1.1 Cancro e agentes antitumorais

O cancro é uma doença com elevada mortalidade e morbidade. A sua prevalência continua a aumentar apesar da constante inovação terapêutica, sendo que, o aumento da taxa de incidência verifica-se quer em países economicamente desenvolvidos, quer em países economicamente menos desenvolvidos. Os principais fatores apontados como sendo responsáveis pelo aumento da incidência desta patologia são o envelhecimento da população, o tabagismo, o sedentarismo, agentes ambientais, agentes químicos, o álcool e também a alimentação (1). A prevenção e o tratamento do cancro têm-se apresentado como um enorme desafio para a comunidade científica, sendo que os fármacos atualmente aplicados nesta patologia apresentam uma baixa eficácia e efeitos adversos bastante vincados (2).

Atualmente existem três abordagens clássicas para a terapêutica do cancro, estas compreendem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Considerando estas três possíveis abordagens, a quimioterapia continua a ser muito utilizada no tratamento do cancro, sendo que os resultados pretendidos compreendem a eliminação das células cancerígenas, a redução do crescimento tumoral e o alívio da dor. A quimioterapia é uma estratégia individualizada, ou seja, tem-se em conta o tipo de paciente ao qual vai ser aplicada e, além disto, o tipo de cancro e do seu estadio. Esta estratégia inclui uma variedade de fármacos com diferentes mecanismos de ação farmacológicos, isto é, os agentes quimioterápicos geralmente interferem de formas diferentes com as células, podendo, por isso, dividir-se em diversas classes, como os agentes alquilantes, os antimetabolitos, os inibidores de topoisomerases I e II, os citotóxicos que se intercalam no DNA, os citotóxicos que interferem com a tubulina e ainda os inibidores das tirosina-cinases (3). No entanto, efeitos adversos que estão frequentemente associados a este tipo de terapêutica incluem por exemplo a alopecia, as disfunções gastrointestinais, a toxicidade neurológica, a disfunção cognitiva e a imunossupressão, que pode levar ao aparecimento de infeções e novos tumores(4, 5).

Além disso, um importante fator do frequente insucesso terapêutico com este tipo de abordagem é a resistência intrínseca ou adquirida pelo tumor ao agente, levando eventualmente ao reaparecimento da doença. Neste contexto, e acrescentando a toxicidade adversa em tecidos saudáveis, consequente da sua fraca seletividade, torna-se evidente a necessidade da procura de novas alternativas terapêuticas, incluindo a pesquisa de novas moléculas mais potentes e seletivas (4).

### 1.2 Infeções e agentes anti-infeciosos

Os fármacos anti-infeciosos são aqueles que combatem a infeção, sendo que nesta classe se incluem os antibacterianos, os antivirais, os antifúngicos e os antiparasitários. Todas as classes de anti-infeciosos são desenvolvidas de forma a serem o mais tóxicos possível contra o microrganismo infectante e, ao mesmo tempo, o mais seguros possível para as células humanas, ou seja, são concebidos para terem uma toxicidade selectiva (6).

A terapia antibacteriana apresenta atualmente um grande desafio: a resistência aos antibióticos. Prevê-se um futuro onde simples infecções, que num passado recente eram facilmente controladas, possam conduzir à morte, devido à falta de opções terapêuticas (7, 8).

Os antibióticos podem ser classificados com base no componente celular ou sistema que afectam. Além disso, podem ainda ser distinguidos por induzir a morte celular (bactericidas) ou meramente inibir o crescimento celular (bacteriostáticos). A maioria dos antibacterianos atuais atua por inibição da síntese da parede celular, alteração da permeabilidade da membrana, inibição da síntese proteica, inibição da síntese de ácidos nucleicos ou pela inibição competitiva da síntese de ácido fólico (9).

Uma ampla gama de mecanismos bioquímicos e fisiológicos pode ser responsável pelas resistências a diversos fármacos. No caso específico dos agentes antimicrobianos, a complexidade dos processos que contribuem para a emergência e disseminação de resistências não pode ser subestimada. A falta de conhecimento sobre este tema é uma das razões principais pelas quais tem havido pouco progresso significativo na eficácia da prevenção e controlo do desenvolvimento de resistência (10). As principais medidas que têm sido postas em prática para a prevenção da disseminação da resistência aos antibióticos consistem no controlo rígido sobre o uso de antibióticos, evitando a utilização dos mesmos em casos desnecessários, nomeadamente gripes e outras infecções virais, a não cedência de antibióticos sem receita médica, e o uso terapêutico controlado de antibióticos na criação de animais e na agricultura (10).

Neste âmbito, e para além de tentar controlar a disseminação das resistências, torna-se claramente crucial a descoberta de novas terapias antimicrobianas (8).

### 1.3 Esteroides com acção antitumoral e anti-infecciosa

Os esteroides fazem parte de uma família de compostos que tem sido amplamente estudada. Isto deve-se à sua importância fisiológica, patológica e farmacológica, sendo a sua estrutura base fundamental no desenvolvimento de novos fármacos devido ao potencial terapêutico que apresenta (11).

Os esteroides têm uma estrutura base denominada ciclopentanoperhidrofenantreno, constituída por 17 carbonos, dispostos em 4 anéis ligados entre si, sendo três constituídos por 6 carbonos (anéis A, B e C) formando um perhidrofenantreno e um por 5 carbonos (anel D) formando um ciclopentano. Quer a numeração, quer a estereoquímica geral dos esteroides pode ser verificada na figura 3 (11). Neste contexto, de acordo com as indicações IUPAC para a numeração do núcleo esteróide, a contagem deve ser iniciada no anel A, continuando conforme se pode verificar na figura 3 (11).

Relativamente à estereoquímica, há que considerar que os esteróides são estruturas relativamente rígidas, apresentando habitualmente pelo menos um sistema de anéis fundidos na conformação *trans*, e estes anéis são diequatoriais um para o outro. Ainda assim, podem ocorrer variações de molécula para molécula. Quando os anéis A e B se encontram no seu estado saturado, a configuração na junção entre estes pode ser tanto *cis* como *trans*. No entanto, as junções entre os anéis B e C, e C e D são habitualmente *trans*. Por sua vez, os substituintes podem apresentar estereoquímica  $\alpha$  ou  $\beta$ , conforme se encontrem, respetivamente, abaixo ou acima do plano dos anéis sendo estabelecida a face beta pela posição dos metilos angulares, existentes em C10 e C13 na maior parte dos esteroides (11).

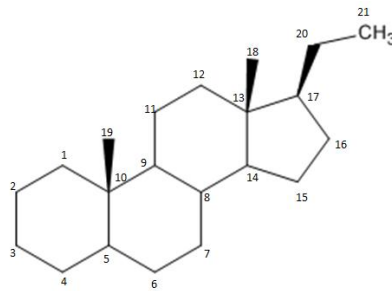


Figura 3. Núcleo Esteróide da série pregnano

No âmbito da importância fisiológica, patológica e farmacológica sabe-se que, no organismo humano, os esteróides constituem parte integrante de alguns componentes estruturais das células e desempenham diversas funções enquanto mensageiros químicos hormonais, sendo vários destes os principais responsáveis por diversas funções biológicas, entre as quais a diferenciação sexual, a regulação osmótica, a regulação de diversos processos metabólicos, entre outras (12, 13). A família dos esteróides é composta por diversas hormonas, como por exemplo os mineralocorticóides e glucocorticóides, representantes das hormonas adrenocorticais; os estrogénios, progestagénios e androgénios, que fazem parte da família das hormonas sexuais; havendo ainda outros exemplos, como são o caso dos ácidos biliares e dos derivados da vitamina D, sendo que todos estes assumem um papel determinante em diversas funções biológicas essenciais ao organismo humano (13).

Com base na importância fisiológica e fisiopatológica das moléculas esteróides e tendo em conta a presença deste tipo de núcleo em produtos naturais, esta estrutura tem servido de base para modificações sintéticas numa tentativa de originar novas moléculas e, conseqüentemente, novas terapêuticas. Para além destes factores, o núcleo esteróide apresenta uma menor suscetibilidade a resistências e é, ao mesmo tempo, altamente biodisponível, devido à sua capacidade para penetrar as membranas biológicas, o que favorece a utilização dessas mesmas moléculas (14, 15).

### 1.3.1 Generalidades

Os ácidos biliares pertencem à família dos esteróides e desempenham diversas funções biológicas, pelo que, são igualmente alvo de grande investigação no desenvolvimento de novos fármacos, nomeadamente como potenciais agentes antitumorais e antimicrobianos. Este tipo de moléculas também se encontra no organismo humano sendo que são sintetizadas nos hepatócitos a partir do colesterol (16, 17).

### 1.3.2 Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são moléculas anfifílicas, sendo que intervêm principalmente no auxílio da digestão, promovendo, nos intestinos, a absorção de diversos componentes da dieta, como é o caso dos lípidos ingeridos, esteróides e vitaminas lipofílicas (16, 17). Entre outras funções que tornam este tipo de moléculas bastante importantes a nível fisiológico encontra-se, por exemplo, o facto de a eliminação do colesterol a partir do organismo ser conseguida, nomeadamente, através da sua conversão enzimática em ácidos biliares. Para além disto, os ácidos biliares podem ainda apresentar a função de regular a expressão de genes responsáveis pela homeostase do colesterol (16, 17).

A nível estrutural, estes compostos apresentam duas unidades ligadas, isto é, o núcleo esteroide rígido encontra-se conectado a uma pequena cadeia alifática que termina geralmente num álcool ou num ácido carboxílico (Figura 4). Há ainda que salientar a presença de um grupo hidroxilo alfa ligado ao C3 do núcleo esteroide (18, 19).

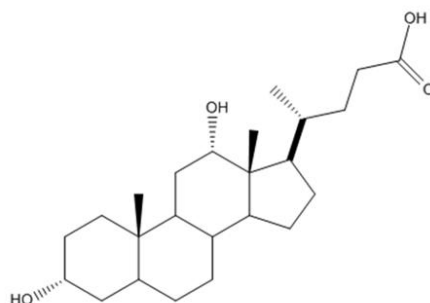


Figura 4. Estrutura do ácido desoxicólico, um exemplo de um ácido biliar

Os ácidos biliares são sintetizados a partir do colesterol através uma série de passos complexos tanto ao nível do núcleo esteróide como da cadeia lateral. De facto, a biossíntese dos ácidos biliares envolve, pelo menos cinco passos de atuação sobre o núcleo esteroide e a cadeia lateral, que podem ocorrer em qualquer ordem, pelo que a elucidação da biossíntese dos ácidos biliares não é simples nem pode ser considerada direta (16). Os ácidos biliares podem ser classificados em primários, secundários e terciários. Os ácidos biliares primários, como é o caso dos ácidos cólico e quenodesoxicólico, são biossintetizados a partir do colesterol (Figura 5). Os ácidos biliares secundários, como por exemplo os ácidos desoxicólico e litocólico, são formados a partir dos ácidos biliares primários, enquanto os ácidos biliares terciários, como o ursodesoxicólico e o sulfolitocólico são obtidos a partir destes ácidos biliares secundários (16, 20).

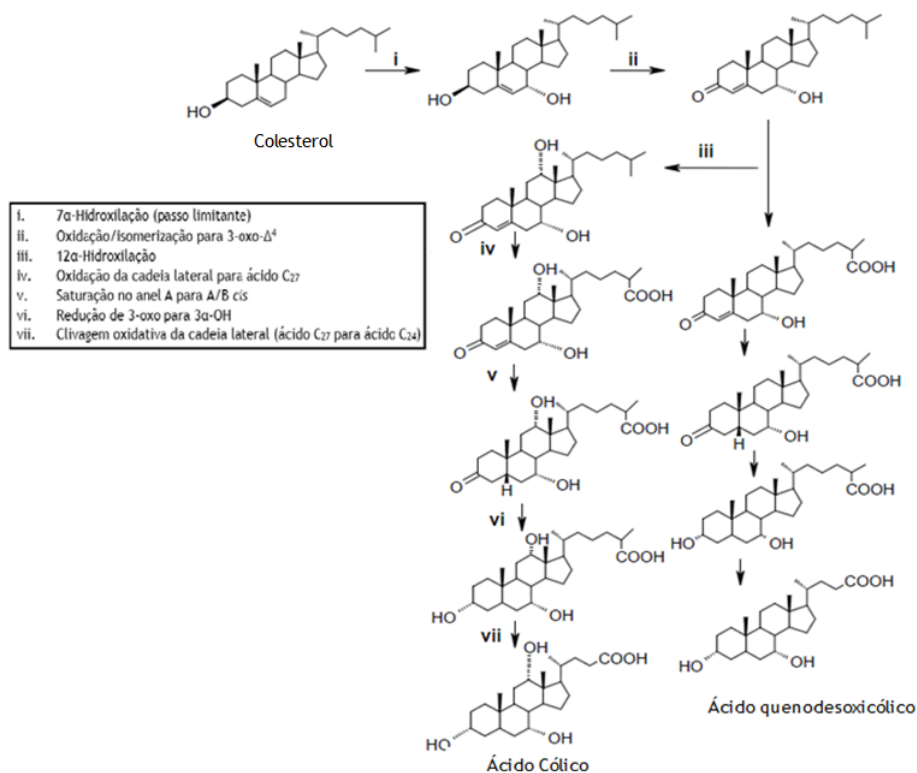


Figura 5. Biossíntese dos ácidos biliares primários a partir do colesterol (adaptado de (21))

Para além de todas as funções biológicas que os ácidos biliares apresentam, é sabido que estes também podem interferir em vias apoptóticas e inflamatórias. Neste âmbito, são vários

os ácidos biliares que têm apresentado ação anti-proliferativa e pró-apoptótica em diversas linhas celulares cancerígenas como as de cancro hepático, da mama, de leucemia, da próstata, do estômago, cervical, do intestino e de glioblastoma (21).

Num contexto de relação estrutura atividade, o núcleo esteroide dos ácidos biliares parece ser importante nomeadamente influenciando a distribuição do fármaco para o fígado e intestino (22).

Adicionalmente, já foi estudada a combinação de ácidos biliares com poliaminas numa só estrutura, demonstrando também efeitos na indução da apoptose e inibição do crescimento celular. De facto, a cadeia poliamina ligada ao núcleo esteroide encontra-se também referenciada na literatura como uma potencial ferramenta contra a proliferação celular no cancro, sendo igualmente importante para a distribuição orientada deste tipo de compostos, devido à interação iónica que as poliaminas estabelecem com cadeias aniónicas de macromoléculas, nomeadamente, as unidades de fosfato na cadeia de DNA (22, 23). Além disso, os ácidos biliares conjugados podem ser muito úteis no fornecimento de fármacos ao fígado e ao intestino e melhoram a sua absorção intestinal (22).

Ainda neste âmbito, os ácidos biliares têm apresentado também um elevado potencial no que respeita à sua atividade antibacteriana. Esta característica dos ácidos biliares, nos quais se incluem quer o ácido litocólico quer o ácido desoxicólico utilizados neste trabalho, advém da facilidade que estes têm em apresentar conformações anfifílicas, isto é, possuem tanto uma região hidrofóbica, como uma região hidrofílica. Neste contexto, foi descoberto que, apesar das membranas bacterianas também serem anfifílicas, apresentam uma morfologia diferente relativamente a este tipo de compostos, pelo que, a interação dos ácidos biliares com as bicamadas lipídicas bacterianas provoca a desorganização ou o rompimento desse tipo de membranas. Pensa-se que o mecanismo implícito neste processo de desorganização e rompimento membranar bacteriano, no caso das bactérias Gram-negativas, possa estar relacionado com a inserção dos ácidos biliares na bicamada lipídica, alterando a capacidade de ligação dos catiões divalentes dos vários lipopolissacarídeos (LPS) adjacentes, levando assim a uma dissociação de proteínas membranares e conseqüentemente à formação de poros membranares (24). Para além disto, atualmente sabe-se também que os ácidos biliares estão envolvidos num processo que inibe a síntese proteica, processo esse que também está envolvido na inibição da proliferação bacteriana (25).

### 1.3.3 Esqualamina

No âmbito de compostos bioativos com núcleo esteroide e com elevado potencial terapêutico surgiu, nos últimos anos, uma nova molécula que se tem revelado bastante promissora, a esqualamina (Figura 6). Este candidato a fármaco foi inicialmente descoberto nos tecidos dos tubarões, em 1993, tendo sido na altura identificado como o primeiro aminoesterol, de origem natural, com atividade antimicrobiana de espectro alargado (26, 27). Numa fase posterior, a esqualamina foi também encontrada no interior dos glóbulos brancos da lampreia (28).

Este composto possui uma estrutura química pouco comum, que consiste numa cadeia espermidina anexada a um núcleo esteroide (Figura 6), sendo esta estrutura pouco usual apontada como um dos principais fatores responsáveis pelo seu amplo espectro de atividade antimicrobiana. De facto, esta estrutura parece fazer com que este composto apresente atividade ao nível das membranas bacterianas (29).

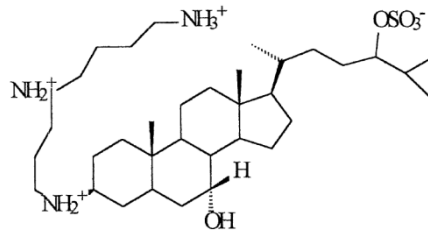


Figura 6. Esqualamina

### 1.3.4 Esqualamina enquanto agente antimicrobiano

De um modo geral, sabe-se atualmente que as principais ameaças relativas à resistência aos antibióticos provêm das bactérias Gram negativas (8). Neste âmbito, sabe-se também que o principal problema dos antibióticos ativos a nível membranar foca-se mais nas bactérias Gram negativas do que nas bactérias Gram positivas. Tal facto, deve-se às particularidades da parede celular que constitui uma bactéria Gram negativa, comparativamente à que constitui uma Gram positiva (Figura 7). Neste contexto, torna-se pertinente perceber quais são essas particularidades numa tentativa de contornar as resistências que destas advêm.

A parede celular das bactérias Gram positivas apresenta-se como uma monocamada justaposta à membrana celular, sendo a célula constituída praticamente sem periplasma (Figura 7). Na maioria dos casos esta parede é permeável a macromoléculas e de um modo geral não oferece resistência à difusão dos antibióticos (30).

A membrana externa de uma bactéria Gram negativa constitui uma barreira adicional à penetração dos antibióticos, o que faz com que muitos dos antibióticos que são ativos contra bactérias Gram positivas não o sejam contra estas (31, 32).

As bactérias Gram negativas possuem na sua constituição, além do peptidoglicano também presente nas Gram positivas, uma membrana externa constituída por lipopolissacarídeos (LPS), fosfolípidos, lipoproteínas e polissacáridos. Esta membrana externa funciona como uma barreira à difusão de antibióticos. Neste contexto, o LPS é a molécula mais característica das bactérias Gram negativas. Trata-se de uma molécula anfifílica, com uma região polissacárida (hidrófila) e o lípido A (hidrófoba). O LPS está ancorado na membrana externa através do lípido A e a região hidrófila projeta-se para o exterior da célula, fornecendo assim uma carga negativa à superfície bacteriana. A estabilidade da membrana externa é conseguida através das interações não covalentes que se estabelecem entre catiões divalentes dos vários LPS adjacentes (33).

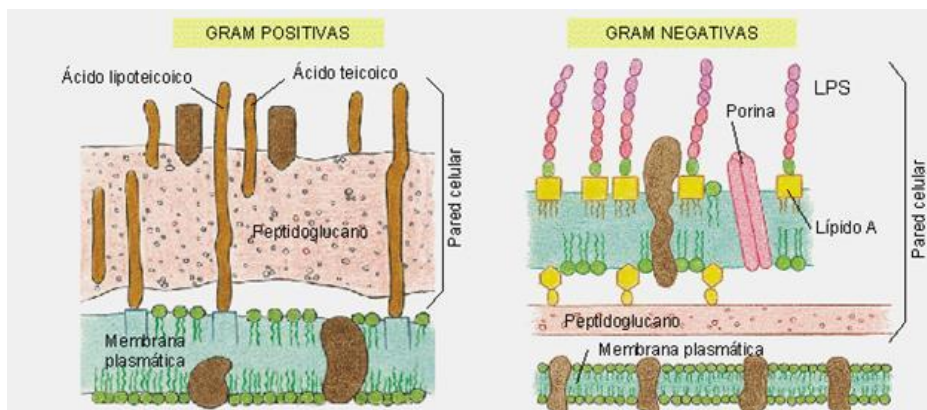


Figura 7. Envelopes bacterianos das bactérias Gram positivas e negativas

Ainda que a membrana externa de uma bactéria Gram negativa constitua uma barreira adicional à penetração dos antibióticos, este não é o único mecanismo de resistência

bacteriana. A formação de biofilmes é um mecanismo transversal aos dois tipos de bactérias, sendo que, a formação destes aumenta a resistência contra a atuação dos antibióticos. Neste contexto, tanto bactérias Gram negativas como Gram positivas utilizam processos de comunicação que envolvem o “Quorum sensing” (QS) para regular diversas atividades fisiológicas, entre as quais, a formação dos referidos biofilmes. O QS consiste na capacidade de regulação da expressão génica em função da densidade celular. Através deste mecanismo, as bactérias libertam moléculas, que constituem sinais químicos, designados autoindutores que provocam uma alteração na expressão génica e conseqüentemente um aumento da densidade celular (34, 35).

Atualmente já se conhece o mecanismo de ação da esqualamina enquanto agente antimicrobiano (36) e sabe-se que está relacionado com a sua estrutura, nomeadamente com a presença da cadeia poliamina ligada ao seu núcleo esteroide, o que irá proporcionar uma interação eletrostática com as membranas aniónicas das bactérias (26, 27). De facto, a cadeia poliamina, com carga positiva, presente na estrutura da esqualamina promove a alteração da ligação dos catiões divalentes, levando à perturbação da organização da membrana externa de bactérias e, conseqüentemente, aumenta a permeabilidade membranar e a sensibilidade da bactéria a antibióticos hidrofóbicos (27, 31, 32, 37, 38).

Neste âmbito, foram já realizados diversos estudos para comprovar a ação da esqualamina sobre a membrana externa de bactérias Gram negativas. Assim, através da realização de estudos de bioluminescência foi possível detetar o efeito que a esqualamina sobre a concentração de ATP bacteriano intracelular, verificando-se um aumento do ATP a nível extracelular, indicando a propriedade permeabilizante da esqualamina (27, 31). Também no caso das bactérias Gram positivas de observa que ocorre uma forte despolarização da membrana celular, levando também à libertação do ATP e, conseqüentemente, à morte celular (27, 39).

Além de todas as propriedades já referidas que tornam a esqualamina uma molécula de elevado interesse, existe ainda outros fatores que lhe trazem ainda mais potencial. O facto de a esqualamina interagir com os vários glicerofosfolípidos das membranas celulares com diferentes afinidades torna esta molécula bastante importante para a aplicação em humanos, isto porque a esqualamina interage com uma maior afinidade com o fosfatidilglicerol, que é o principal glicerofosfolípido constituinte da membrana bacteriana, enquanto as células eucarióticas, que caracterizam os mamíferos são, essencialmente, constituídas por fosfatidilcolina (31). Ainda outro ponto a favor da esqualamina, enquanto nova aplicação terapêutica, está relacionado com o facto de a sua estrutura possuir um núcleo colestano, pelo que, os efeitos adversos ao nível das células eucariotas são muito reduzidos, ao passo que nas mesmas concentrações pode matar bactérias patogénicas (31).

Ainda que de modo prematuro, as diversas propriedades da esqualamina já são aproveitadas para a realização de novos estudos para determinar potenciais aplicações terapêuticas para esta molécula. De fato, a capacidade de alteração eletrostática que a esqualamina é capaz de induzir ao nível da membrana celular, sugere que esta pode apresentar a capacidade de deslocar as proteínas ancoradas nesta membrana (26). Considerando que muitos vírus entram para as células através da ligação a proteínas membranares e tendo em conta a potencial capacidade de a esqualamina as deslocar da membrana celular, processos como a entrada do vírus para a célula, a síntese proteica, a montagem do vírus, e o processo de brotagem viral podem ficar comprometidos. Além disto, determinados vírus necessitam da presença do fosfolípido aniónico fosfatidilserina ao nível da membrana celular como elemento essencial para o processo de fusão, pelo que, a neutralização deste fosfolípido aniónico pela esqualamina pode eventualmente interromper este evento (26).

Com base nestes fatores, existem estudos a decorrer para determinar uma potencial ação antiviral da esqualamina (26).

### 1.3.5 Esqualamina enquanto agente anticancerígeno

As características esteroides da esqualamina e todo o seu potencial enquanto agente antimicrobiano levou a que se realizassem estudos posteriores, tendo-se verificado a sua atividade enquanto inibidor da angiogénese e do crescimento tumoral (40-42).

A angiogénese é um processo crítico durante o crescimento do tumor e da metastização, pelo que, fármacos que apresentem propriedades inibitórias da angiogénese podem apresentar potencial terapêutico para aplicação no cancro. O facto de a esqualamina atuar ao nível da neovasculatura em tumores pode ser importante para reduzir efeitos adversos a nível sistémico, uma vez que a angiogénese no adulto é, em grande parte, confinada a sítios de cicatrização de feridas, órgãos reprodutivos e tumores. Uma outra vantagem apresentada por este tipo de estratégia terapêutica é o facto de, para além de eliminar a fonte de suplementos do tumor, se tratar de uma estratégia direcionada relativamente às células endoteliais, pelo que, a possibilidade surgirem resistências aos medicamentos é menor porque estas são geneticamente estáveis (40, 42).

Neste contexto, é importante referir que a esqualamina parece ter maior efeito sobre os vasos em desenvolvimento e não tem efeito significativo sobre as células endoteliais já maturadas (42, 43). É ainda de mencionar que a esqualamina parece não ter efeitos directos no crescimento de tumores primários, quando administrada como um único agente. No entanto, as respostas anti-tumorais são melhoradas quando a esqualamina é administrada em combinação com agentes quimioterapêuticos citotóxicos (42). Neste sentido, a hipótese que se coloca atualmente é que a esqualamina atua como um agente que aumenta a citotoxicidade celular após a atuação de outros agentes quimioterapêuticos. Este efeito pode ser explicado pela interferência que a esqualamina estabelece com o movimento das células endoteliais e a comunicação célula-célula necessária para o crescimento de novos vasos sanguíneos, sendo que, já há estudos que indicam o benefício da combinação de outros agentes citotóxicos com a esqualamina (Tabela 7) (42).

Tabela 7. Atraso no crescimento de tumores já estabelecidos, aquando da utilização da esqualamina combinado com outros citotóxicos, em dias de atraso (adaptado de (44))

	H460	Calu-6	NL20T-A	Carcinoma de Lewis
Esqualamina	<0.2 (0.02)	< 0.8 (0.1)	<0.1 (0.01)	<0.02 (0.01)
Cisplatina	2.5 (0.9)	5 (0.8)	12 (3.9)	2.1 (0.3)
Cisplatina + esqualamina	> 5 (0.9)	>10.7 (1.7)	>29 (8.3)	3.6 (0.5)
Carboplatina	2.9 (0.9)	2.5 (0.6)		3.1 (0.5)
Carboplatina + esqualamina	>6.7 (2.0)	>6.3 (1.6)		5.7 (1.7)
Paclitaxel	1.7 (0.4)	7.4 (1.9)		
Paclitaxel + esqualamina	1.8 (0.6)	7.4 (1.5)		
Vinorelbina	1.8 (0.5)	4.3 (1.1)		
Vinorelbina + esqualamina	2 (0.7)	4.6 (0.8)		
Docetaxel	2.2 (0.5)			1.7 (0.2)
Doxetaxel + esqualamina	2.9 (0.8)			2.1 (0.4)
Gencitabina	2.7 (0.5)			
Gencitabina + esqualamina	2.7 (0.6)			

Neste âmbito, sabe-se, atualmente, que a esqualamina actua ao nível das células endoteliais em dois eventos necessários para a angiogénese, induzindo a desorganização da F-actina e, de forma concomitante, provocando uma redução de caderina na superfície de células endoteliais, o que perturba a adesão célula-célula (figura 8) (42, 43).

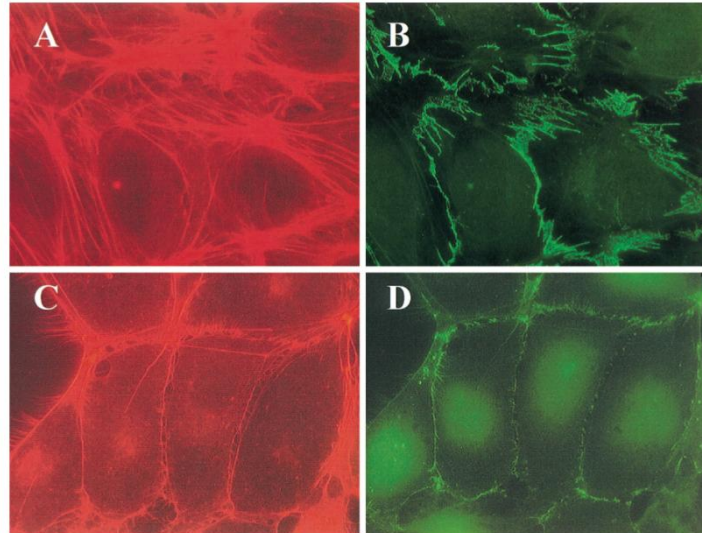


Figura 8. Efeito da esqualamina nas fibras de actina e na caderina endotelial da superfície molecular em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs). ( Adaptado de (43) )

Além disso, a esqualamina inibe processos dependentes de fatores de crescimento (figura 9), nomeadamente do *basic fibroblast growth factor* (bFGF) e do *vascular endothelial growth factor* (VEGF), fatores esses responsáveis pelo desenvolvimento da angiogénese (41-43, 45).

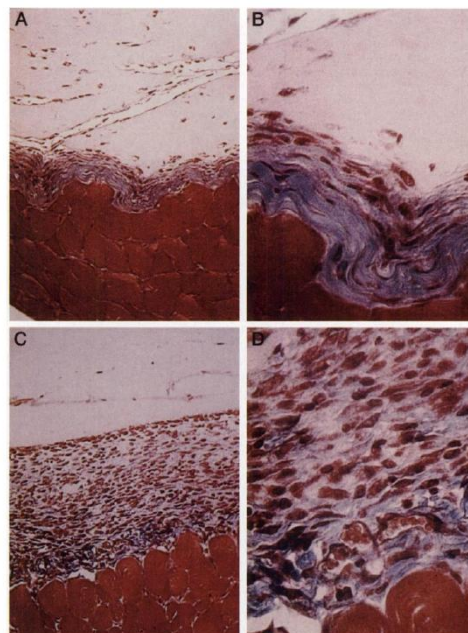
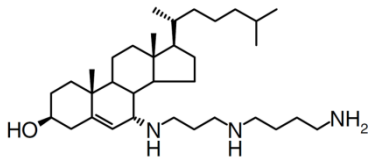
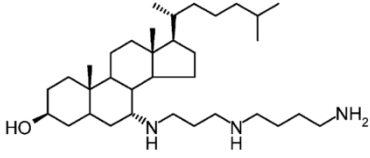
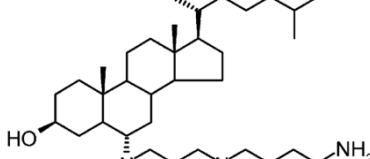
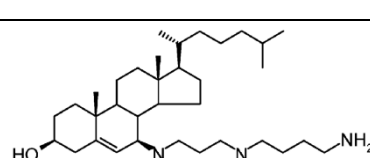
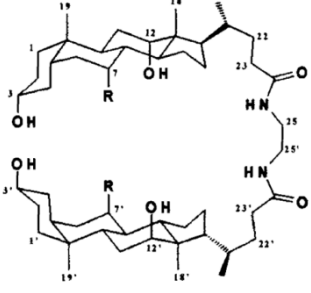


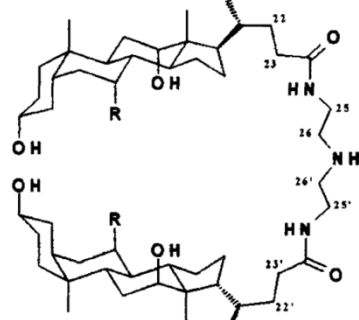
Figura 9. A e B, zona abdominal de animal tratado com esqualamina em que as células de fibroblasto apresentam poucos vasos sanguíneos. C e D, zona abdominal de animais usados como controlo onde as células de fibroblasto apresentam vários microvasos (adaptado de (45) )

A esqualamina é ainda um potente inibidor da proliferação e migração celular devido à sua capacidade de inibição seletiva da bomba sódio-protão ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ), nomeadamente a isoforma NHE-3 (46), que é responsável pela regulação de vários processos celulares afetando o volume endotelial da célula, o pH, o crescimento e a motilidade celular (41, 42, 45). Além disto, outros estudos mais recentes mostram que a esqualamina é captada especificamente pelas células endoteliais. Aquando da sua presença a nível intracelular, a esqualamina liga-se à calmodulina, originando uma redistribuição intracelular da calmodulina ao nível das células endoteliais, o que conseqüentemente provoca uma regulação negativa das vias de sinalização celulares, facto que também pode contribuir para os efeitos anti-angiogénicos da esqualamina (40).

É ainda de referir, que são diversos os estudos que descrevem a citotoxicidade de análogos da esqualamina, nomeadamente os apresentados na tabela 8.

Tabela 8. Citotoxicidade de compostos análogos da esqualamina ( adaptado de (47-49))

Compostos	Estrutura química	Linha Celular	Atividade antiproliferativa
Composto A		NSCLC-N6	$\text{IC}_{50} = 3 \mu\text{g/mL}$ ; Atividade significativa quando $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$
Composto B		NSCLC-N6	$\text{IC}_{50} = 3,3 \mu\text{g/mL}$ ; Atividade significativa quando $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$
Composto C		NSCLC-N6	$\text{IC}_{50} = 3,3 \mu\text{g/mL}$ ; Atividade significativa quando $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$
Composto D		NSCLC-N6	$\text{IC}_{50} = 3,3 \mu\text{g/mL}$ ; Atividade significativa quando $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$
Composto E		HepG2	$\text{IC}_{50} = \text{entre } 2 \text{ a } 3 \mu\text{g/mL}$ ;
		MCF-7	$\text{IC}_{50} = \text{entre } 2 \text{ a } 3 \mu\text{g/mL}$ ;

Composto F	 <p style="text-align: center;">8, R = H</p>	HepG2	IC <sub>50</sub> = 10 µg/mL;
		MCF-7	IC <sub>50</sub> = 10 µg/mL;

## 2. Objetivos

Dada a prevalência do cancro na sociedade e a previsão do aumento de casos desta patologia, torna-se importante o desenvolvimento de agentes anticancerígenos promissores para o seu combate. Noutra âmbito, as resistências aos antibióticos estão a aumentar de forma significativa, pelo que, tal como no caso anterior, é imperativo a descoberta de novos agentes terapêuticos (50).

De acordo com a consulta bibliográfica que fundamenta esta componente de investigação, do presente relatório, vários esteroides, nomeadamente os ácidos litocólico e desoxicólico e a esqualamina, têm capacidades anticancerígenas e antimicrobianas (18, 24, 27, 40). Assim, neste trabalho, foram sintetizados compostos derivados destes ácidos biliares, tendo como objetivo final a adição de poliaminas aos mesmos para desenvolver compostos análogos da esqualamina com potencial ação anticancerígena e/ou antimicrobiana.

Neste contexto, as células cancerígenas apresentam um sistema de transporte de poliaminas “*upregulated*”, ocorrendo a captação de poliaminas exógenas, sendo que as células cancerígenas podem acumular poliaminas de forma mais eficaz do que células normais (51). Assim, a conjugação de compostos antiproliferativos com poliaminas pode ser uma forma de minimizar os efeitos adversos da terapia anticancerígena ao aumentar o direcionamento terapêutico. Além disso, este tipo de compostos pode apresentar atividade antimicrobiana provavelmente mediante um mecanismo que envolve uma alteração de permeabilidade da membrana celular(37).

Assim, o objetivo deste estudo centrou-se no desenvolvimento de novos compostos tendo por base a estrutura de ácidos biliares combinada com poliaminas. E, posteriormente, na avaliação da sua potencial atividade, tanto a nível antibacteriano, como a nível antitumoral.

Neste âmbito, este trabalho teve como objetivos específicos a:

- Síntese química de compostos derivados do ácido desoxicólico e do ácido litocólico poliaminados, com subsequente purificação e caracterização estrutural;
- Avaliação do efeito antiproliferativo dos compostos sintetizados em linhas celulares humanas através do ensaio do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT);
- Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados em diferentes microrganismos.

### 3. Parte Experimental

#### 3.1 Reagentes e Solventes

De um modo geral, todo o tipo de reagentes e solventes usados nos diversos passos reacionais ao longo deste trabalho experimental foram adquiridos comercialmente e foram usados conforme recebidos, com exceção daqueles que foram usados como reagentes intermediários. Assim, o ácido desoxicólico, utilizado como substrato principal neste trabalho foi adquirido à Sigma-Aldrich bem como o anidrido succínico, o anidrido ftálico, a 3,3'-diamino-*N*-metildipropilamina (DAMDPA), e o dicitclohexilcarbodiimida (DCC). O 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) que foi adquirido à Fluka Analytical. O composto JM2, enquanto intermediário, foi um reagente preparado durante a execução deste trabalho a partir dos adquiridos comercialmente, ao passo que os compostos SM4 e SM5, outros intermediários, foram preparados em trabalhos anteriores desenvolvidos no grupo de síntese química (52, 53).

Os solventes orgânicos como o diclorometano, a piridina, o tetrahidrofurano (THF), o *n*-hexano e o acetato de etilo foram fornecidos pela Fisher Chemical, enquanto o metanol foi adquirido à VWR-Prolabo.

#### 3.2 Materiais, Equipamentos e Procedimentos Cromatográficos e Espectroscópicos

As reações ocorreram sob refluxo e agitação magnética em placas de aquecimento Heidolph.

A evolução destas reações foi analisada por Cromatografia em Camada Fina (CCF). Neste processo utilizaram-se placas de sílica gel Kieselgel 60 F254 comerciais da marca Merck. Após eluição, os cromatogramas foram observados à luz ultra-violeta (254 nm) e revelados após imersão numa mistura de etanol-ácido sulfúrico (95:5) e subsequente aquecimento a 120°C. A revelação permitiu calcular o fator de retenção (Rf), que se encontra indicado para cada composto na secção respetiva na síntese dos compostos. O eluente utilizado em cada CCF também está indicado segundo a proporção V/V de solventes.

A evaporação de solventes orgânicos, na purificação dos compostos, foi realizada por evaporadores rotativos da marca Büchi.

Em alguns casos, o isolamento do produto foi efetuado por cromatografia em coluna, cuja fase estacionária consistiu num gel de sílica 0,060-0,200 mm, 60A Kieselgel, sendo a proporção V/V dos solventes da fase móvel indicada na secção respetiva.

Para a análise dos produtos utilizámos um espectómetro Bruker Avance III 400 para obter espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). O espectro de RMN registou-se a 400 MHz para <sup>1</sup>H-RMN utilizando-se CDCl<sub>3</sub> (clorofórmio deuterado) como solvente. Os espetros de Infravermelhos (IV) foram obtidos, pelo método de refletância total atenuada (ATR), através do espectrómetro Smart IR Nicolet iS10 da Thermo Scientific, apresentando-se os dados obtidos destes espetros em frequência máxima, expressa em cm<sup>-1</sup>.

#### 3.3 Síntese de ácidos biliares análogos da esqualamina

Para a produção dos ácidos biliares análogos da esqualamina, usou-se como substratos base para o início da síntese química os ácidos desoxicólico e litocólico, que estão comercialmente disponíveis. A partir destes, efectuaram-se reações químicas, as quais permitiram a obtenção dos produtos análogos da esqualamina que posteriormente foram alvos de avaliação biológica. Para a produção dos análogos da esqualamina foram seguidos

procedimentos relativamente conhecidos, tendo por base protocolos referidos quer por Sandrina Maças, quer por Elisabete Alves (52, 53).

### 3.3.1 Síntese de compostos intermediários

#### 3.3.1.1 Síntese de JM2

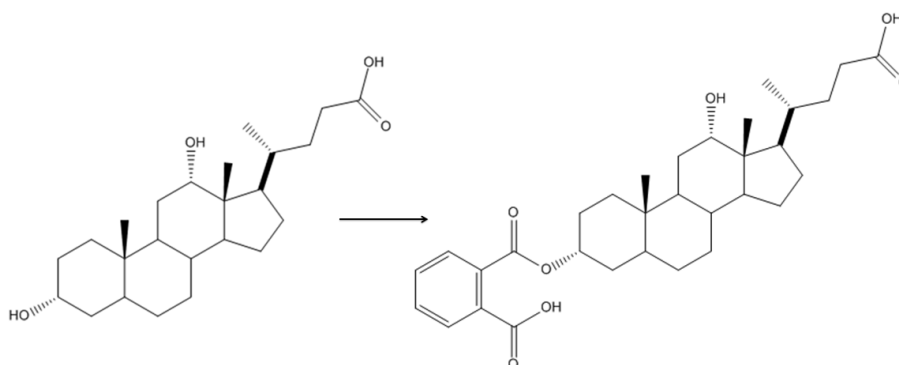


Figura 10. Síntese de JM2

Num balão de fundo redondo dissolveu-se ácido desoxicólico (0,8 mmol; 314,0 mg), anidrido ftálico (2,4 mmol; 355,4 mg; 3 eq.) e DMAP (0,8 mmol; 97,7 mg; 1 eq.) em 20 mL de piridina. A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 115 °C durante 24 horas.

Durante o período reacional foram efetuadas colheitas de amostras com capilares para realizar o controlo por CCF (elute: acetato de etilo:*n*-hexano 2:1). Após 24 horas (final da reação) o controlo por CCF revelou a presença de uma mancha com  $R_f=0,6$ , correspondente ao produto principal.

A mistura reacional foi concentrada num evaporador rotativo e dissolveu-se de seguida em 150 mL de acetato de etilo e lavou-se esta fase orgânica com 30 mL da solução de HCl a 10 % e 30 mL de água destilada, sucessivamente. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo obtendo-se um produto sólido, branco, que foi seco em estufa de vácuo.

Obteve-se 621,4 mg de produto com um rendimento de 48 %.

O produto foi submetido à análise de  $^1\text{H}$ -RMN monodimensional, obtendo-se os seguintes resultados:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0,66 (3H, s, CH3-18), 0,91 (3H, d, CH3-21), 0,95 (3H, s, CH3-19), 1,02 - 2,01 (28H, m), 2,26 (2H, m, CH2-23), 4,96 (1H, m, CH-3), 7,53 (3H, m, CH-27, CH-28, CH-29), 7,62 (1H, m, CH-30), 7,79 (1H, m, CH-32).

### 3.3.2 Síntese de produtos finais

#### 3.3.2.1 Síntese de de JM1

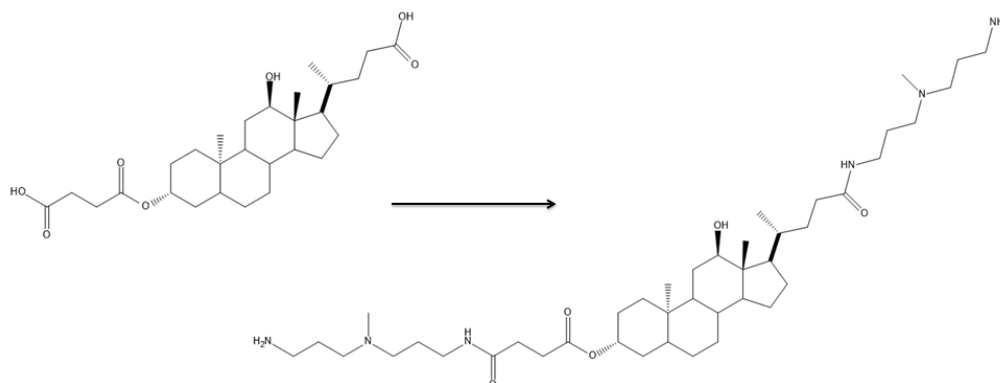


Figura 11. Síntese de JM1

Num balão de fundo redondo dissolveu-se o composto SM4 (0,4 mmol; 207,1 mg), que foi fornecido por uma colega do grupo de síntese química (53) e DMAP (0,24 mmol; 29,32 mg; em 5 mL de THF, à temperatura ambiente. Num tubo de vidro dissolveu-se DDC (0,8 mmol; 164mg) em 3 mL de piridina. Passados 10 minutos após esta mistura ter sido preparada, foi adicionada à temperatura ambiente, ao balão de fundo redondo gota a gota. Num outro tubo de vidro dissolveu-se DAMDPA (0,8 mmol; 0,134 mL). Quinze minutos após ter sido adicionada a mistura que contém o DCC, adicionou-se a mistura que contém a DAMDPA ao balão de fundo redondo, gota a gota e já sobre aquecimento. A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 67 °C durante 24 horas.

Durante o período reacional foram efectuadas colheitas de amostras com capilares para realizar o controlo por CCF (eluente: acetato de etilo:metanol 4:1). Após 24 horas (final da reação) o controlo por CCF revelou a presença de duas manchas com  $R_f = 0,19$  e  $R_f = 0,69$ , correspondentes aos produtos principais.

A mistura reacional foi concentrada num evaporador rotativo obtendo-se um produto viscoso, esverdeado, que foi seco em estufa de vácuo.

Como a CCF revelou dois produtos principais a mistura foi submetida a uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etilo:*n*-hexano 3:1) para a separação dos produtos, isto é, remover o DCU existente e o substrato que não tenha reagido. Após a purificação obteve-se 41 mg de produto final com um rendimento de 9 %.

O produto foi submetido às análises de IV e  $^1\text{H}$ -RMN monodimensional, obtendo-se os seguintes resultados:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0,67 (3H, s, CH<sub>3</sub>-18), 0,91 (6H, t, CH<sub>3</sub>-19 e 21), 0,95-1,90 (76H, m), 2,21 (1H, m, CH<sub>2</sub>-23), 2,41 (1H, m, CH<sub>2</sub>-23), 2,62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-26 e 27), 3,75 (1H, m, CH<sub>2</sub>-4', 9', 4'' e 9''), 3,76 (2H, t, CH<sub>2</sub>-2' e 2''), 3,99 (1H, m, CH<sub>2</sub>-5', 6', 7', 8', 5'', 6'', 7'' e 8''), 4,72 (1H, m, CH-3), 7,16 (2H, s, CO-NH-1' e 1'').

Análise IV  $\text{cm}^{-1}$ : 3274, 2927, 2854, 1702, 1644, 1539, 1447, 1379, 1342, 1258, 1227, 1162.

### 3.3.2.2 Síntese de de JM3

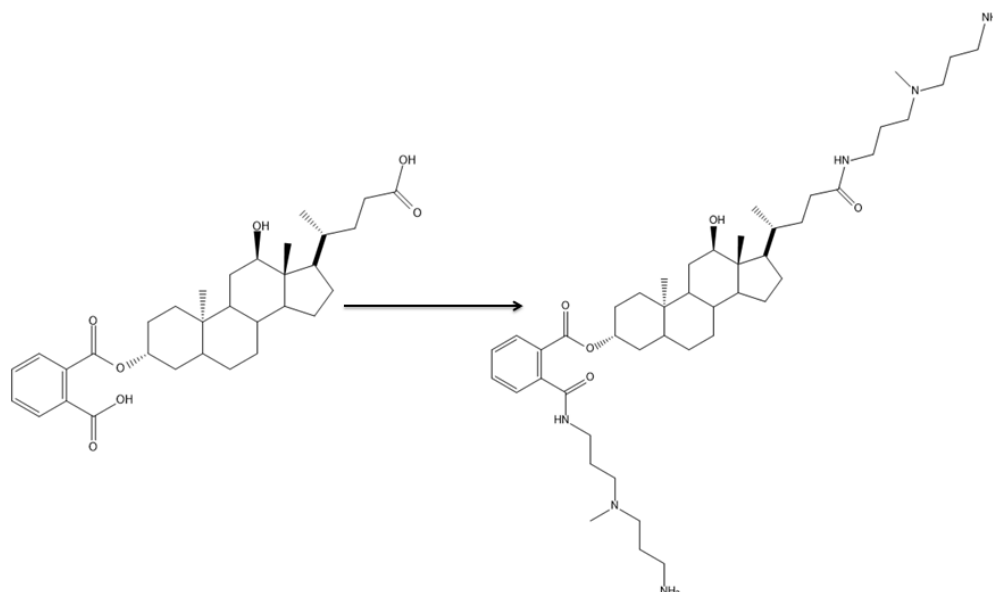


Figura 12. Síntese de JM3

Num balão de fundo redondo dissolveu-se o composto JM2 (0,4 mmol; 216,6 mg) e DMAP (0,24 mmol; 49 mg; em 5 mL de THF, à temperatura ambiente. Num tubo de vidro dissolveu-se DDC (0,8 mmol; 165 mg) em 3 mL de piridina. Passados 10 minutos após esta mistura ter sido preparada, foi adicionada à temperatura ambiente, ao balão de fundo redondo gota a gota. Num outro tubo de vidro dissolveu-se DAMDPA (0,8 mmol; 116,2 mL). Quinze minutos após ter sido adicionada a mistura que contém o DCC, adicionou-se a mistura que contém a DAMDPA ao balão de fundo redondo, gota a gota e já sobre aquecimento. A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 67 °C durante 24 horas.

Durante o período reacional foram feitas colheitas de amostras com capilares para realizar o controlo por CCF (eluente: acetato de etilo:metanol 3:1). Após 24 horas (final da reação) o controlo por CCF revelou a presença de uma mancha mais destacada, com  $R_f = 0,85$ , correspondente ao produto principal.

A mistura reacional foi concentrada num evaporador rotativo obtendo-se um óleo viscoso, amarelo torrado, que foi seco em estufa de vácuo.

Para obter um produto completamente purificado e livre de DCU, bem como do produto que não tenha reagido, a mistura foi submetida a uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etilo:*n*-hexano 3:1) para a separação dos produtos. Após a purificação obteve-se 53 mg de produto final com um rendimento de 17 %.

O produto foi submetido às análises de IV e  $^1\text{H}$ -RMN monodimensional, obtendo-se os seguintes resultados:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0,62 (3H, s, CH3-18), 0,88 (6H, m, CH3-21 e CH3-19), 1,02 - 2,08 (161H, m), 2,39 (2H, m, CH2-23), 3,40 (9H, m, CH2), 6,91 (1H, s, CO-NH-1' e 1'').

Análise IV  $\text{cm}^{-1}$ : 3321, 2931, 2849, 1625, 1569, 1447, 1371, 1309, 1270, 1242, 1227, 1186.

### 3.3.2.3 Síntese de de JM4

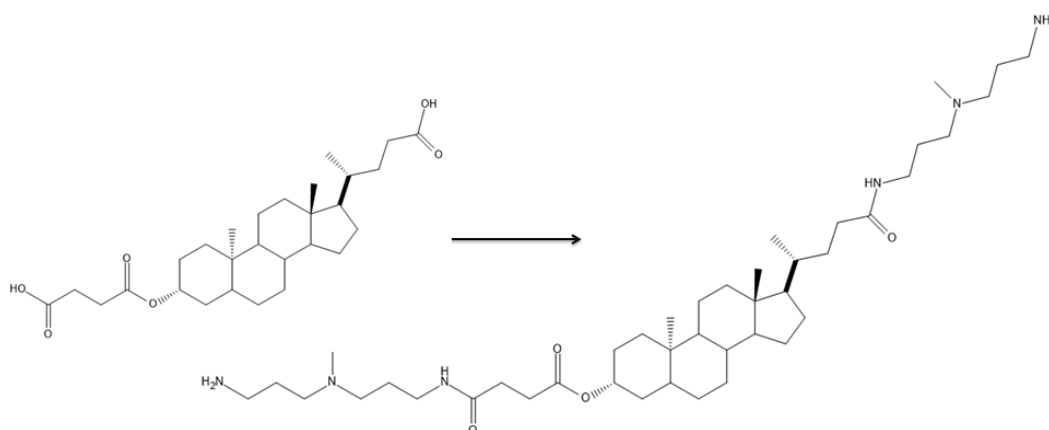


Figura 13. Síntese de JM4

Num balão de fundo redondo dissolveu-se o composto SM5 (0,25 mmol; 119,1 mg), que foi fornecido por uma colega do grupo de síntese química (53), em 5 mL de THF, à temperatura ambiente. Num tubo de vidro dissolveu-se DDC (0,5 mmol; 103,2 mg) em 3 mL de piridina. Passados 10 minutos após esta mistura ter sido preparada, foi adicionada à temperatura ambiente, ao balão de fundo redondo gota a gota. Num outro tubo de vidro dissolveu-se DAMDPA (0,5 mmol; 0,84 mL). Quinze minutos após ter sido adicionada a mistura que contém o DCC, adicionou-se a mistura que contém a DAMDPA ao balão de fundo redondo, gota a gota e já sobre aquecimento. A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 67 °C durante 44 horas.

Durante o período reacional foram feitas colheitas de amostras com capilares para realizar o controlo por CCF (eluente: acetato de etilo:metanol 3:1). Após 44 horas (final da reação) o controlo por CCF revelou a presença de uma mancha mais destacada com  $R_f=0,84$ , correspondente ao produto principal.

A mistura reacional foi concentrada num evaporador rotativo obtendo-se um óleo viscoso, acastanhado, que foi seco em estufa de vácuo.

Para obter um produto completamente purificado e livre de DCU a mistura foi submetida a uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etilo:*n*-hexano 3:1) para a separação dos produtos. Após a purificação obteve-se 47 mg de produto final com um rendimento de 26 %.

O produto foi submetido às análises de IV e  $^1\text{H}$ -RMN monodimensional, obtendo-se os seguintes resultados:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0,64 (3H, s, CH3-18), 0,92 (6H, d, CH3-19 e 21), 0,91- 1,80 (73H, m), 2,20 (1H, m, CH2-23), 2,42 (1H, m, CH2-23), 2,69 (4H, m, CH2-26 e 27), 3,69 (2H, m, CH2-2' e 2''), 3,87 (1H, t, CH2-4', 9', 4'' e 9''), 4,05 (1H, m, CH2-5', 6', 7', 8', 5'', 6'', 7'' e 8''), 4,71 (1H, m, CH-3), 7,12 (1H, s, CO-NH-1' e 1'').

Análise IV  $\text{cm}^{-1}$ : 3321, 2926, 2851, 1704, 1644, 1557, 1448, 1381, 1310, 1227, 1162.

### 3.4 Avaliação Biológica

Após a síntese e respetiva purificação, os compostos análogos da esqualamina foram dissolvidos em DMSO numa concentração de 10 mM a fim de se proceder à sua avaliação biológica, quer em diversas linhas celulares para determinar o efeito sobre a viabilidade celular e a atividade antiproliferativa, quer em diferentes bactérias Gram positivas e Gram negativas para se avaliar a atividade antibacteriana.

#### 3.4.1 Materiais e equipamentos utilizados

Relativamente ao ensaio com células, o meio de cultura RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) e meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) foram adquiridos à Sigma Aldrich. Tal como os meios, também os antibióticos Ab (solução com 10,000 unidades/ml de penicilina, 10 mg/ml de estreptomicina e 25 µg/ml de anfotericina-B) e SP (solução com 10,000 unidades de penicilina e 10mg/ml de estreptomicina) foram adquiridos à Sigma Aldrich. Os restantes componentes, adquiridos também à Sigma Aldrich, foram a tripsina (1 g de tripsina para 666 mL de tampão fosfato salino (PBS)/ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA)), o brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio (MTT), o dimetilsulfóxido (DMSO) a L-Glutamina, o HEPES e o piruvato de sódio. Por sua vez, o Soro Fetal Bovino (SFB) foi adquirido à Biochrom AG, enquanto que o corante azul de triptano (0,4%) foi adquirido à Merck e o bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) à Panreac. No que diz respeito aos equipamentos usados ao longo deste estudo experimental, utilizaram-se a câmara de fluxo laminar vertical NuAire, de Classell, para realizar a maior parte do trabalho em condições de assepsia. Para realizar a incubação das células a 37 °C numa atmosfera humidificada contendo 5 % de CO<sub>2</sub> utilizou-se a incubadora Nuair DHD Autoflow CO<sub>2</sub> Air-Jacketed. A centrífuga Bioblock Scientific (Sigma-3K18C) foi utilizada para a separação das células do meio em que se encontram, enquanto para a observação das mesmas foi utilizado o microscópio ótico Olympus CKX 40/41. Utilizou-se o banho de aquecimento Fisher Scientific, para aquecimento dos meios de cultura e o leitor de placas Bio-rad xmark spectrophotometer, para quantificar a absorvância dos cristais de formazano, após solubilização, no ensaio de MTT.

Para o ensaio da atividade antibacteriana, os meios de cultura usados foram o Müeller Hinton Broth (MHB), caldo para realização de ensaios em meio líquido, e o Müeller Hinton Agar (MHA) usado para cultura de bactérias em meio sólido, sendo que foram adquiridos na Liofilchem Bacteriology Products. Foi ainda também utilizada uma solução salina de NaCl a 0,85 % para a preparação dos inóculos bacterianos.

#### 3.4.2 Avaliação da ação antiproliferativa em linhas celulares

No âmbito da avaliação da atividade antiproliferativa utilizaram-se cinco linhas celulares distintas, que incluíram fibroblastos da derme humana não cancerígenos (NHDF), células de adenocarcinoma da próstata sensíveis a androgénios (LNCaP), células epiteliais de adenocarcinoma mamário metastático (MCF-7), células epiteliais de carcinoma ductal da mama (T47D) e células de glioblastoma humano (U87).

As células foram cultivadas em frascos de cultura de 75 cm<sup>2</sup> (T-Flasks) e incubadas a 37 °C sob atmosfera humidificada com 5% de CO<sub>2</sub>. A substituição do meio de cultura foi realizada a cada 2 a 3 dias e as células foram tripsinizadas e expandidas para novos frascos de cultura, assim que a sua confluência o permitia.

### 3.4.2.1 LNCaP

As células da linha LNCaP (*Lymph node carcinoma of the prostate*) foram isoladas, pela primeira vez, em 1977 e constituem uma linha celular do adenocarcinoma da próstata sensível a androgénios. Estas células foram obtidas inicialmente a partir de uma metástase num nódulo linfático de um homem caucasiano de 50 anos. As células LNCaP apresentam a característica de serem aderentes, podendo formar agregados, embora possam crescer de forma isolada (54).

Estas células foram mantidas em meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 10% de SFB e 1% de antibiótico SP.

### 3.4.2.2 MCF-7

As células MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) são células epiteliais obtidas a partir da efusão pleural de uma mulher caucasiana com 69 anos que apresentava adenocarcinoma mamário metastático. O isolamento desta linha celular foi realizado pela primeira vez no instituto “*Michigan Cancer Foundation-7*”, daí a designação atribuída a esta linhagem. A linha MCF-7 constitui um tipo de células aderentes, com sensibilidade a estrogénios e crescem em monocamada (55).

Estas células foram mantidas em meio de cultura Dulbecco’s Modified Eagle Medium (DMEM), suplementado com 10% de SFB e 1% de antibiótico Ab.

### 3.4.2.3 NDHF

As células NDHF foram escolhidas para avaliar a potencial toxicidade dos compostos em células normais, pois expressam, designadamente, recetores de estrogénio e enzimas que metabolizam os estrogénios. Estas células foram mantidas em meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 10% de SFB, 2 mM de L-Glutamina, 10 mM de HEPES, 1mM de piruvato de sódio e 1% de antibiótico/antimicótico (Ab) a 37°C em atmosfera humidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub> (56).

### 3.4.2.4 T-47D

As células T-47D foram isoladas pela primeira vez em 1979. Esta linhagem celular foi isolada a partir de uma efusão pleural de uma mulher caucasiana com 54 anos que apresentava carcinoma ductal da mama. Estas células são dotadas de capacidade aderente, expressam recetores de estrogénios, de progestagénios, de glucocorticoides e de androgénios e apresentam-se sobre a forma de uma monocamada em cultura (57).

As células foram mantidas com meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 10% de SFB e 1% de antibiótico SP.

### 3.4.2.5 U87

As células U87 foram isoladas pela primeira vez em 1966. Esta linhagem celular é constituída por células epiteliais do glioblastoma humano que foram isoladas a partir de um homem caucasiano de 44 anos. Estas células são aderentes e apresentam a capacidade de crescer em forma de neuroesferas ou de forma isolada (58).

As células foram mantidas com meio de cultura DMEM, suplementado com 10% de SFB e 1% de antibiótico Ab.

### 3.4.3. Preparação de meios de cultura

Os meios de cultura foram preparados com água MiliQ. O pH dos meios foi determinado através de um potenciômetro medidor de pH Metrohm 620 e ajustado usando soluções 1M de HCl e NaOH, sendo que usaram-se os valores de 7,4 para o meio de cultura DMEM e 7,2 para o meio de cultura RPMI. Diz-se que um meio de cultura está completo quando é suplementado com SFB e considera-se um meio de cultura incompleto o meio sem a adição de SFB. O meio de cultura usado em cada linha celular já foi referenciado previamente, na secção respectiva a cada linha celular correspondente.

Após a preparação, cada um dos meios foi esterilizado por filtração com o auxílio do sistema de vácuo ligado à câmara de fluxo laminar e, seguidamente, foi identificado e datado. Os mesmos foram armazenados a uma temperatura de 4 a 8 °C, em frigorífico. Para utilização dos meios de cultura nas linhas celulares, foi realizado um aquecimento prévio num banho de água a 37 °C.

#### 3.4.3.1 Congelamento e Descongelamento de células

Para manter as células viáveis por longos períodos de tempo é necessário conservá-las na presença de um reagente crioprotetor, como por exemplo DMSO, em azoto líquido a uma temperatura de -180 °C.

Neste contexto, através deste procedimento as células conseguem sobreviver por um período de tempo de cerca de 3 anos.

Assim, as linhas celulares usadas ao longo deste trabalho estavam armazenadas num banco de células em azoto líquido, sendo que, à medida que existia essa necessidade, o conteúdo do tubo de criopreservação era descongelado à temperatura ambiente e, seguidamente, adicionava-se 3 mL de meio completo, previamente aquecido, a cada tubo, juntamente com o conteúdo da alíquota de criopreservação. Em seguida, procedia-se à centrifugação a 1000 rpm, durante 8 minutos. O sobrenadante era descartado, permitindo assim a remoção do DMSO enquanto que o pellet se utilizava para ser ressuscitado em meio completo. Finalmente, transferia-se a suspensão celular para um frasco de cultura de 75 cm<sup>2</sup>, ao qual se adicionava 15 mL de meio de cultura adequado para cada tipo celular. As células eram então colocadas em incubadora a 37 °C em atmosfera humidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub> para que houvesse crescimento para uma posterior utilização.

#### 3.4.3.2 Tripsinização

Após serem deixadas nas condições ideais de crescimento, ao longo do tempo, as células tornam-se confluentes nos frascos de cultura. Assim, quando atingiram a sua fase exponencial de crescimento, isto é, cerca de 70 a 90 % de confluência, realizou-se a sua tripsinização. A determinação da confluência celular foi efetuada por observação microscópica.

O processo de tripsinização consistiu na aspiração do meio de cultura, que se encontrava no frasco. Seguidamente lavou-se as células com 10 mL de tampão fosfato salino (PBS) (90% água miliQ e 10% PBS 10x), e após a aspiração deste, adicionou-se 3 mL de tripsina. As células foram colocadas em contato com a tripsina durante 3 minutos na incubadora, para que as células aderidas se soltassem. Após este tempo de incubação, observou-se as células ao microscópio para confirmação da formação da suspensão celular. A neutralização da ação da tripsina foi feita através da adição de meio de cultura completo. A suspensão resultante foi transferida para um tubo e centrifugada a 1000 rpm durante 8 minutos. De seguida, o

sobrenadante foi descartado e o pellet foi ressuspensionado com meio de cultura completo. A suspensão celular foi colocada em novos frascos de cultura, ou utilizada para contagem e sementeira para realização de um ensaio.

### 3.4.3.3 Contagem e sementeira celular

Após o passo de tripsinização obtém-se uma suspensão celular, a qual é usada para semear as células, para posterior realização de ensaios. De modo a que o processo de sementeira celular se realize de forma adequada, é necessário contar o número de células para se obter uma densidade adequada. Neste âmbito, para determinar o volume a recolher da suspensão celular utiliza-se uma câmara de Neubauer (Figura 14).

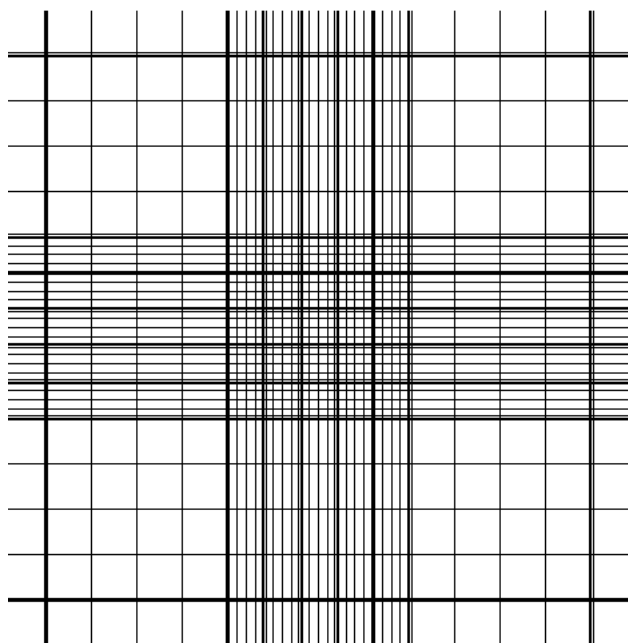


Figura 14. Câmara de Neubauer

Para a utilização desta câmara, retiram-se 10  $\mu\text{L}$  de suspensão celular e adiciona-se 10  $\mu\text{L}$  de solução de azul de tripano 0,4% num tubo eppendorf. A amostra resultante desta mistura é aplicada na câmara de Neubauer, e assim procede-se à contagem do número de células em cada quadrante. Assim, para o cálculo do volume a retirar da suspensão celular em estudo foi necessário calcular a média de células existentes por quadrante e multiplicar-se o valor obtido por 2 (devido à diluição das células pela adição da solução de azul de tripano). Posteriormente, aplicou-se a fórmula de Neubauer para saber a concentração inicial de células para de seguida fazer a diluição adequada.

Para a realização dos ensaios, foram preparadas placas de 48 poços e preparou-se uma suspensão celular de  $2 \times 10^4$  células/mL. A suspensão foi colocada em 35 poços da placa, cada um contendo 250  $\mu\text{L}$ , sendo que, a primeira linha e a primeira coluna da placa foram preenchidas apenas por meio, constituindo os zeros. A placa foi incubada durante 48 horas, a fim de favorecer a aderência e o crescimento celular antes de proceder à aplicação dos compostos.

### 3.4.4 Ensaio de atividade antiproliferativa

#### 3.4.4.1 Preparação e incubação de compostos

Para efetuar o estudo de atividade antiproliferativa foram preparadas soluções mãe (10 mM) dos compostos (como já referido) JM1, JM2, JM3 e JM4 em DMSO, sendo estas armazenadas em refrigeração nos períodos entre as várias repetições dos ensaios. Antes de cada utilização, as soluções eram previamente aquecidas em banhos de água quente de modo a solubilizar os compostos.

Após o aquecimento, os compostos foram diluídos no respetivo meio de cultura em função do tipo de célula em que iam ser aplicados. De acordo com estudos anteriormente efetuados, o efeito que o DMSO pode revelar na viabilidade celular não é significativo em concentrações iguais ou inferiores a 1% nos poços, sendo que a concentração final de DMSO que se verificou neste estudo nunca ultrapassou este valor.

Inicialmente começou-se por efetuar um ensaio preliminar que permitisse avaliar o efeito na proliferação celular, aplicando uma concentração de 30  $\mu$ M dos compostos. Para realizar este ensaio, observou-se primeiro o estado das células ao microscópio e posteriormente aspirou-se o meio de cada poço da placa, adicionando-se por fim, os compostos. A placa continha uma coluna de “zeros” contendo apenas meio de cultura, uma coluna de controlo negativo com células e meio de cultura, e um composto por coluna com células (Figura 15). A placa de cultura foi incubada com os compostos por 72 horas.

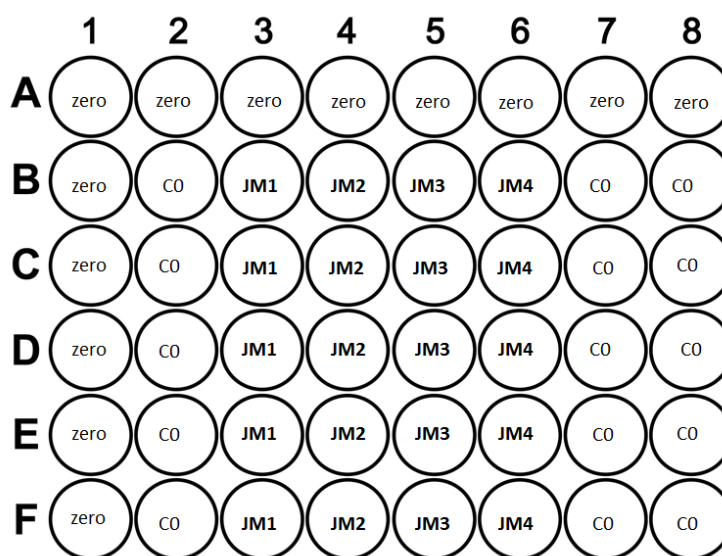


Figura 15. Esquema representativo da placa de 48 poços para o primeiro ensaio dos compostos numa concentração de 30  $\mu$ M. (CO= controlo; JM1, JM2, JM3, JM4 = compostos diferentes)

A seguir ao período das 72 horas realizou-se o ensaio MTT para avaliar a atividade antiproliferativa, em função da linha celular em causa, à concentração de 30  $\mu$ M.

#### 3.4.4.2 Ensaio MTT

Como já referido anteriormente, após os compostos terem sido incubados durante 72h, realizou-se o ensaio MTT, com o objetivo de determinar a atividade antiproliferativa dos compostos em questão. Este método consiste num ensaio colorimétrico que se baseia na capacidade que as células viáveis têm de reduzir o sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-

2,5-difeniltetrazólio (MTT), de cor amarela, a cristais de formazano de cor roxa, através da enzima mitocondrial succinato-desidrogenase, existente no interior de células viáveis. Assim, o ensaio MTT depende do número de células presentes, sendo que se considera que a quantidade de formazano produzida e acumulada nestas células é diretamente proporcional ao número de células viáveis existentes em cada poço (59).

Deste modo, após o referido período de incubação com os compostos, realizou-se a aspiração cuidadosa do sobrenadante de cada poço, seguido da lavagem com PBS e posterior aspiração do mesmo e, finalmente, acrescentou-se, na ausência de luz devido ao facto deste ser fotossensível, 250 µL da solução de MTT (5 mg/mL em PBS) dissolvida em meio de cultura incompleto, que permaneceu durante um período de 4 horas em contacto com as células, numa atmosfera de 37 °C em 5% de CO<sub>2</sub>. É de realçar o facto de as placas terem sido protegidas da luz.

Após as 4 horas de incubação, aspirou-se o sobrenadante a partir de cada poço da placa e adicionou-se 250 µL de DMSO para solubilizar os cristais de formazano obtendo-se uma solução de cor roxa, sendo a intensidade da cor proporcional ao número de cristais de formazano formados e solubilizados. Posteriormente, quantificou-se a absorvância a 570 nm num leitor espectrofotométrico e fez-se o registo dos valores obtidos.

### 3.5 Determinação da atividade antibacteriana

Neste estudo pretendeu-se determinar a concentração inibitória mínima (CMI) de cada composto sintetizado e analisar o potencial dos compostos como inibidores do mecanismo de quórum sensing.

O primeiro método selecionado para a determinação do CMI foi baseado nas normas M07-A9 e M100-S15 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (60, 61). Na determinação da atividade antibacteriana é importante distinguir inicialmente os conceitos de concentração inibitória mínima e a concentração mínima bactericida (CMB). Assim, de acordo com as normas já anteriormente citadas, a CMI define-se como a menor concentração de um agente antimicrobiano que impede o crescimento visível de um microrganismo em testes de sensibilidade por diluição em agar ou caldo, enquanto que a CMB é definida como a menor concentração de antibiótico que mata a maioria (99,9%) de um inóculo bacteriano.

As bactérias avaliadas foram *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Acinetobacter baumannii* LMG 1025. e *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium ATCC 13311. Neste contexto, foram avaliados os 4 compostos sintetizados, numa gama de concentrações de 200 µM e a 12,5 µM. Neste âmbito, o primeiro passo consistiu na repicagem das bactérias a testar para placas de MHA, as quais foram incubadas a 37 °C durante 24 horas.

Após o período de incubação, realizaram-se os testes de microdiluição em caldo. O caldo de Mueller-Hinton é indicado como o meio de primeira escolha para testes de sensibilidade de organismos facultativos ou organismos aeróbios de crescimento rápido, daí a sua aplicação neste tipo de teste (62, 63).

As soluções mãe dos compostos anteriormente usadas no teste MTT foram as mesmas aplicadas neste teste, portanto, os compostos encontravam-se numa concentração de 10 mM. Para a realização deste ensaio, começou-se por preencher todos os poços da placa com 50 µL de meio MHB, à exceção da primeira linha. Em seguida, colocaram-se 50 µL de cada um dos compostos na respetiva coluna diluídos em MHB a uma concentração de 400 µM, quer na primeira fila, quer na segunda. Assim, a partir da segunda fila, realizaram-se as sucessivas diluições de 1:2 com o descarte de 50 µL na penúltima linha, tendo em conta que a última serviu de controlo positivo. O controlo positivo ficou nas últimas quatro colunas da placa. Na

realização dos ensaios teve-se sempre em consideração a utilização de uma concentração máxima de DMSO de 2% (v/v),

Em seguida, preparou-se o inóculo padrão suspendendo as colónias, diretamente de meio sólido previamente repicadas e incubadas a 37°C durante 24 h, numa solução de NaCl a 0,85%, até se alcançar uma densidade McFarland de 0,5. Este inóculo foi diluído com meio MHB, para que, após a inoculação em placa de 96 poços, cada poço de ensaio correspondente a cada microrganismo apresentasse aproximadamente  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colónias (UFC)/mL. Assim, para a obtenção do inóculo final utilizou-se 50 µL da suspensão preparada, sendo que, esta foi diluída em 4,95 mL de caldo MHB, obtendo-se assim o respetivo inóculo a utilizar em cada placa. Após a obtenção dos inóculos finais, estes foram adicionados em todos os poços à exceção dos de controlo negativo. Como controlo positivo foram usados poços com meio e inóculo e como controlo negativo foi usado meio MHB.

Para finalizar o ensaio, as placas de microdiluição foram incubadas a 37° C durante 24 horas em aerobiose, ao fim da qual foram realizadas as leituras dos CMI. Os ensaios foram realizados em três replicados independentes.

O segundo método utilizado teve por base, o facto de algumas das resistências das bactérias surgirem da capacidade que estas têm em criar biofilmes (35). Neste contexto, surge o termo QS, que já descrevi anteriormente. De um modo geral, compostos que tenham a capacidade de inibir o QS constituiriam uma boa estratégia para controlar as resistências bacterianas, provenientes da formação de biofilmes, uma vez que, ao inibir o QS, inibe-se um dos processos de sinalização celular implícito na formação dos biofilmes (35).

Neste âmbito, foram realizados ensaios de difusão em disco, para cada um dos compostos sintetizados, com o intuito de estudar a sua capacidade inibitória do QS.

Os compostos sintetizados foram avaliados, quanto à sua capacidade de inibição do QS em *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472. Assim, em placas inoculadas com *C. violaceum* foram colocados, discos estéreis, tendo sido colocado um disco de DMSO como controlo negativo, um disco de resveratol como controlo positivo de inibição do QS e quatro discos correspondentes aos quatro compostos sintetizados. Nestes quatro discos, foram colocados 10µL de solução dos diferentes compostos em DMSO. Após os discos terem sido colocados nas placas, estas foram devidamente incubadas na estufa a 30° C, durante 24 horas. Após o período de incubação, foram determinados quer a zona de inibição do crescimento, quer a inibição da pigmentação, sendo que, a inibição do QS é definida como a inibição da produção de violaceína, o pigmento produzido pelo *C. violaceum*, em redor dos discos.

### 3.6 Análise estatística

Os resultados gráficos obtidos a partir do ensaio de MTT foram expressos em função dos valores médios  $\pm$  desvio padrão. A comparação entre os múltiplos grupos foi analisada pelo teste *t*-Student para determinar a existência de diferenças significativas entre as médias, tendo sido a diferença considerada estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ . Os valores de  $IC_{50}$  indicados foram calculados a partir da curva dose-resposta por cálculos de ajustamento sigmóide.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Síntese química

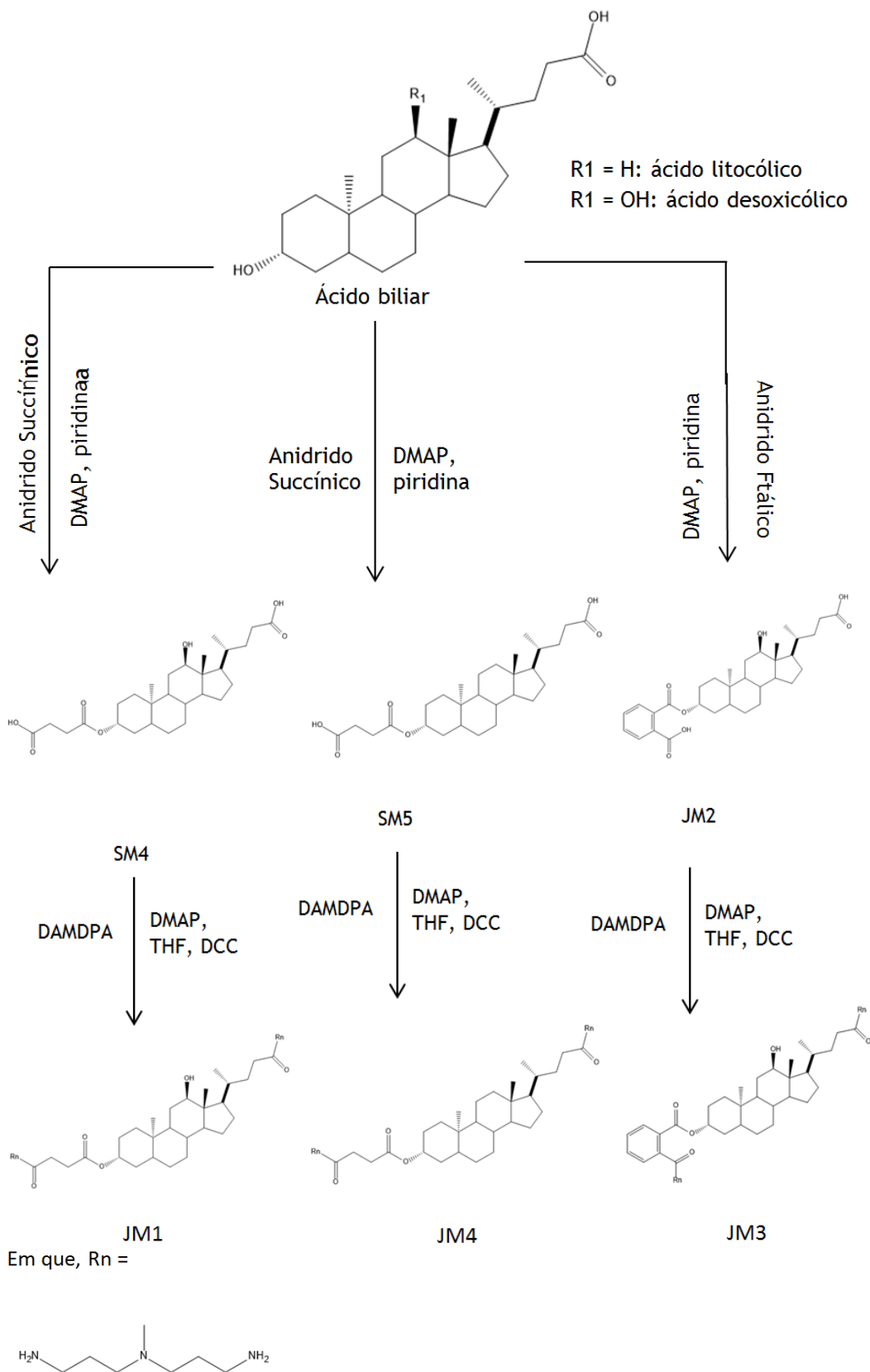


Figura 16. Esquema geral das várias vias de síntese

O objetivo da estratégia de síntese apresentada consistiu na obtenção de compostos análogos da esqualamina, designados neste trabalho de investigação por JM1, JM2 e JM4. Para a obtenção deste tipo de compostos aplicaram-se dois passos reacionais diferentes, que já se encontravam em prática neste grupo de síntese química (52, 53).

Para a obtenção de JM1 e JM3, fez-se reagir o ácido desoxicólico com anidrido succínico e com anidrido ftálico, respetivamente (figura 16). Por sua vez, para a obtenção de JM4 fez-se reagir o ácido litocólico com anidrido succínico (figura 16). O segundo passo da síntese consistiu na reação dos produtos intermediários formados com a poliamina DAMDPA. O primeiro passo reacional já se encontrava em prática no grupo de síntese química onde este trabalho foi desenvolvido e também já se encontra devidamente documentado na literatura (52, 53, 64). Este consistiu na acilação do 3 $\alpha$ -OH do ácido biliar em questão, quer com o anidrido succínico, quer com o anidrido ftálico, utilizando-se o catalisador 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) para que a reação ocorra. Neste âmbito, algumas bases nucleofílicas, como o DMAP, são muito utilizadas para promover a esterificação de álcoois e ácidos carboxílicos, sobretudo dos que têm reactividade inferior. Deste modo, a utilização do DMAP conduz à desprotonação do grupo hidroxilo do carbono 3 do núcleo do ácido biliar em causa sendo, assim, mais fácil o ataque nucleofílico quer ao anidrido succínico, quer ao anidrido ftálico, resultando deste ataque a formação de uma ligação éster e, conseqüentemente, a formação dos compostos intermediários, designados de SM4 e JM2.

No segundo passo reacional ocorreu a adição da DAMDPA. Para a realização deste passo, recorreu-se ao acoplamento do composto intermediário utilizando DCC.

Como se pode verificar pelos esquemas reacionais, apresentados na figura 16 já referidas, o que se pretende realizar é a formação de uma ponte amida ligando o núcleo esteroide à poliamina. As ligações amida são tipicamente sintetizadas a partir da união de ácidos carboxílicos e amina (65). No entanto, a ligação destes dois grupos funcionais não ocorre espontaneamente à temperatura ambiente, sendo que a eliminação de água necessária para a reação ocorrer apenas acontece a temperaturas elevadas. Por essa razão, é normalmente necessário primeiro ativar o ácido carboxílico através da conversão do seu grupo -OH num bom grupo de saída antes do tratamento com a amina (65). Neste sentido e para uma posterior ligação entre a amina e o ácido carboxílico em ambas as extremidades dos ácidos biliares, fez-se reagir com os ácidos biliares usados como base deste processo quer o anidrido succínico, quer o anidrido ftálico numa fase inicial para obter diácidos. Após esta reação efectuou-se a ativação dos ácidos carboxílicos para a formação das amidas mediante reagentes de acoplamento, que funcionam como reagentes isolados para gerar, por exemplo, compostos como cloretos de ácidos, anidridos ou ésteres ativos (65). Para tal, neste caso utilizámos a diciclohexilcarbodiimida (DCC), frequentemente descrita neste tipo de transformações (65). O primeiro passo envolve a reação do ácido carboxílico com o DCC para formar a *O*-acilureia (Figura 17). Este intermediário pode então produzir um certo número de produtos diferentes:

- Um subproduto designado diciclohexilureia (DCU), que se forma pelo acoplamento direto entre amida e a amina. É geralmente insolúvel no solvente da reação e implica um passo de purificação no final da síntese;
- Formação de *N*-acilureia;
- A formação *in situ* do anidrido de ácido carboxílico que, subseqüentemente produz a amida por reação com a amina (65).

Encontra-se na figura 10, o esquema que demonstra este processo de acoplamento entre o ácido carboxílico e a amina, através do uso do DCC.

A amina que utilizámos neste projeto para acoplamento aos ácidos biliares é a 3,3'-diamino-*N*-metildipropilamina (DAMDPA).

Após a purificação, os compostos obtidos foram caracterizados através da utilização das técnicas de ressonância magnética nuclear e espectroscopia por infravermelhos.

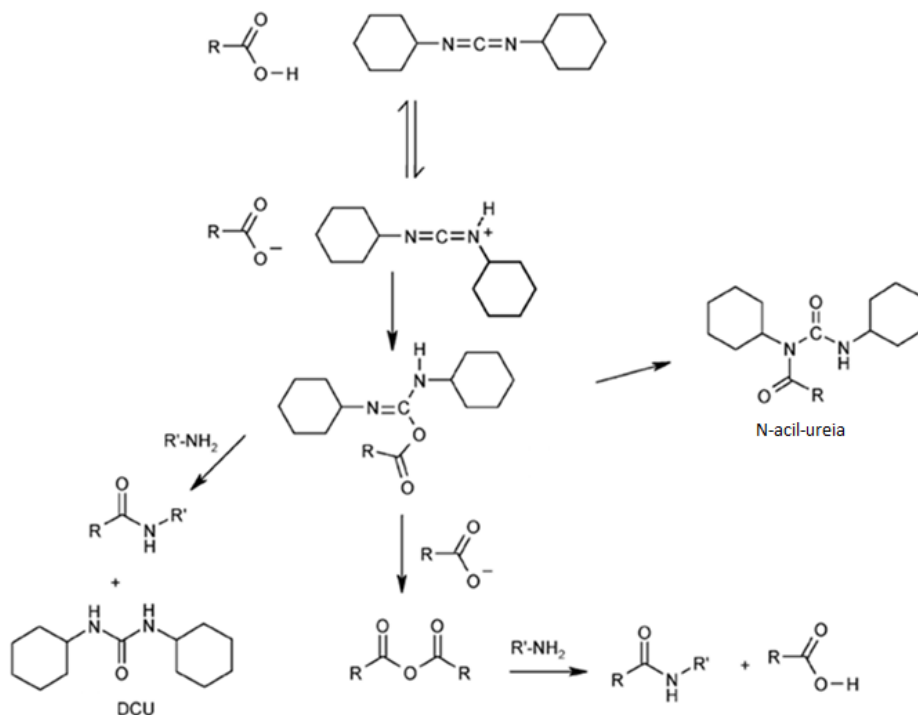


Figura 17. Reação de acoplamento através do uso de DCC

Em toda a estratégia reacional, a principal desvantagem detetada foi, de facto, a necessidade da utilização do DCC. Embora se trate de um elemento fulcral na obtenção do produto final, a introdução deste composto conduz à formação da DCU, que é um subproduto da reação (65), pelo que, há a necessidade de, após o término da reação, se realizar um passo de purificação para a obtenção do produto pretendido. Assim, apesar de ser possível remover a DCU e, conseqüentemente, purificar o produto final, o principal aspeto negativo associado a este passo é a perda de quantidades consideráveis de produto no passo de purificação. Relativamente a este passo de purificação e conseqüente remoção da DCU, optou-se pela utilização de uma coluna de cromatografia pois, além de ser um processo já descrito na literatura, também já tinha sido aplicado por colegas do grupo de síntese com sucesso na remoção deste subproduto (52, 53, 66).

## 4.2 Avaliação biológica

### 4.2.1. Análise dos efeitos dos compostos a 30 $\mu\text{M}$ em células LNCaP, MCF-7, T47D, U87 e NHDF

Após se ter purificado e caracterizado parcialmente os compostos, procedeu-se à avaliação da sua citotoxicidade em diferentes linhas celulares humanas, entre as quais de cancro da mama sensíveis a estrogénios (MCF-7 e T-47D), do adenocarcinoma da próstata sensíveis a androgénios (LNCaP), de glioblastoma (U87) e em fibroblastos normais da derme (NHDF). Para se realizar esta análise utilizou-se o ensaio MTT, sendo que, numa primeira fase, com o objetivo de avaliar numa forma geral o efeito, procedeu-se à incubação das células com os compostos a uma concentração de 30  $\mu\text{M}$  durante 72 h. Os resultados obtidos nesta fase encontram-se discriminados na figura 18 e de forma complementar na tabela 9.

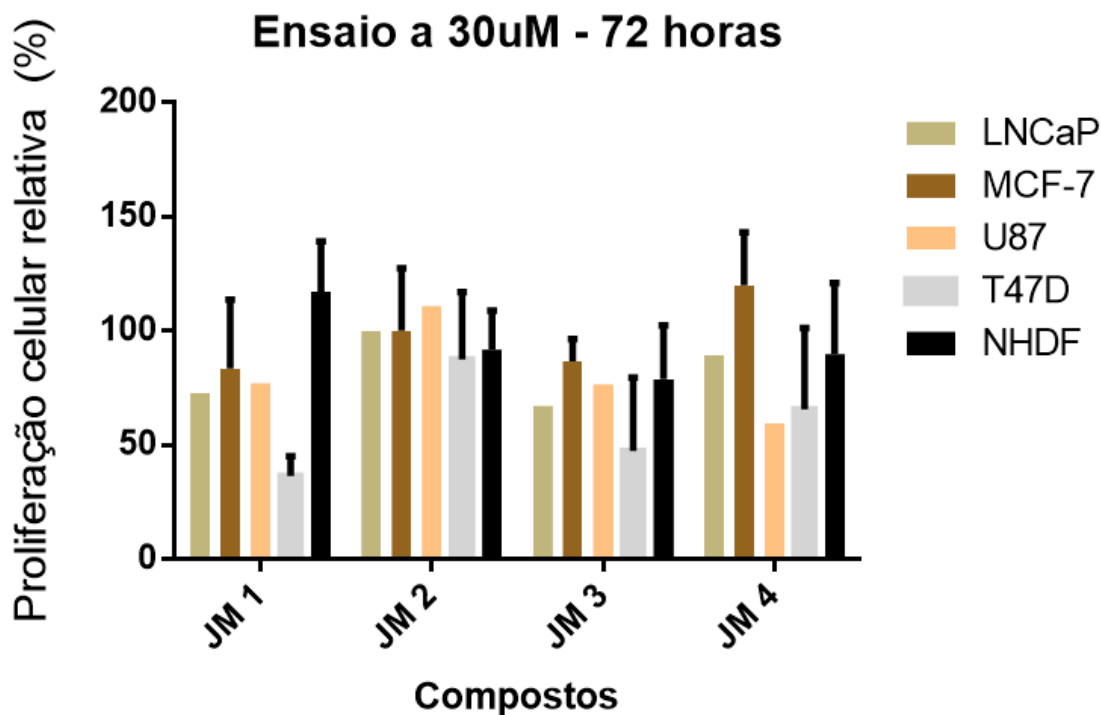


Figura 18. Percentagem da proliferação celular relativa nas cinco linhas celulares (NHDF, MCF-7, T-47D, LNCaP e U87) após o tratamento com os compostos sintetizados na concentração de 30  $\mu$ M durante 72 h, realizados pelo ensaio MTT

Tabela 9. Percentagem da proliferação celular relativa nas cinco linhas celulares (NHDF, MCF-7, T-47D, LNCaP e U87) após o tratamento na concentração de 30  $\mu$ M, com os compostos durante 72h, determinada pelo ensaio MTT

% Proliferação celular relativa (% relativa ao controlo)	NHDF	MCF-7	T-47D	LNCaP	U87
JM 1	117,190	82,956	36,640	72,908	77,1059
JM 2	91,884	100,179	87,665	100,000	110,904
JM 3	78,836	86,754	47,340	67,331	76,744
JM 4	89,9144	120,038	65,827	89,6414	59,638

Analisando os resultados obtidos, verifica-se que os compostos, de um modo geral, não apresentam efeitos antiproliferativos elevados nas diversas linhas celulares. Ainda assim, os produtos JM1 e JM3 originam uma redução relevante da proliferação celular da linha celular T-47D.

Outro aspeto de realçar, é o facto de os compostos não aparentarem ter um efeito citotóxico marcado nas células NHDF, não cancerígenas. Assim, este facto pode indicar seletividade por parte destes compostos para atuar ao nível das células cancerígenas.

Outra particularidade interessante é a variação de citotoxicidade apresentada pelos produtos JM1 e JM3 na linha T-47D em comparação com o JM4, o que se deve provavelmente mais à diferença na estrutura do ácido biliar presente do que ao anidrido envolvido na síntese.

Além disso, ao comparar os efeitos do composto JM2 com o JM3, parece claro que a introdução da amina favorece a actividade antiproliferativa em relação ao composto análogo não aminado.

Um dos aspetos a destacar ainda diz respeito ao facto alguns compostos parecerem estimular o crescimento de algumas destas mesmas linhas, nomeadamente o composto JM4 nas células MCF-7. Isto pode dever-se ao facto destes serem compostos esteroides, os quais poderão levar a algum grau maior ou menos de estímulo de proliferação celular em células hormono-dependentes, como é o caso das MCF-7.

Numa perspetiva futura, tendo em conta que os compostos JM1 e JM3 apresentaram valores de proliferação celular inferiores a 50% na linha T-47D, dever-se-ão realizar estudos de dose-resposta para estes compostos nesta linha celular, de modo a determinar o valor de IC50, ou seja, da concentração que o composto permite inibir 50% da proliferação celular, comparativamente com a ausência do mesmo.

#### 4.2.2. Análise da atividade antibacteriana dos compostos em estudo

Após se ter purificado e caracterizado os compostos, procedeu-se à avaliação da sua atividade antibacteriana, mais concretamente, com a determinação da CMI em diferentes bactérias Gram positivas e negativas e analisando-se o potencial dos compostos como inibidores do mecanismo de quórum sensing.

Analisando a tabela 10, constata-se que os resultados obtidos não foram os esperados, uma vez que, a concentração de iguais ou inferiores a 200  $\mu\text{M}$ , não foi possível determinar a concentração mínima inibitória de cada composto, pelo que uma eventual inibição do crescimento bacteriano só ocorrerá a concentrações superiores.

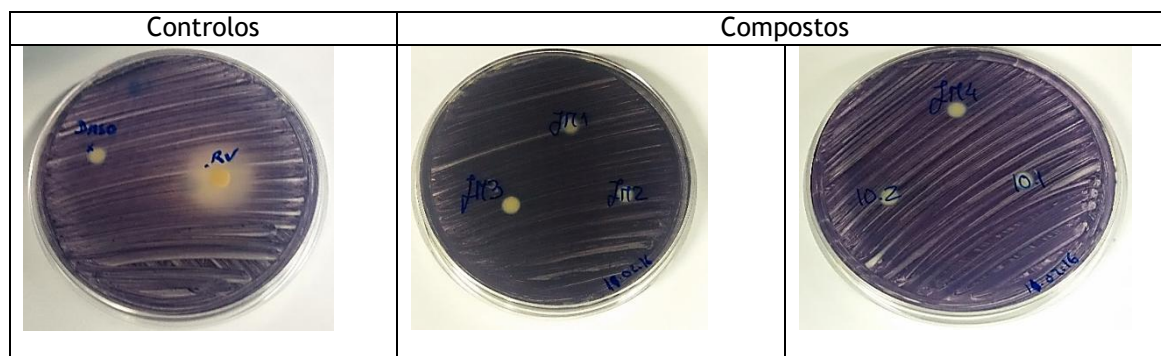
Tabela 10. Atividade antibacteriana dos compostos sintetizados

Composto	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{M}$ )					
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
JM 1	>200	>200	>200	>200	>200	>200
JM 2	>200	>200	>200	>200	>200	>200
JM 3	>200	>200	>200	>200	>200	>200
JM 4	>200	>200	>200	>200	>200	>200

De facto, analisando outros estudos, a atividade dos compostos análogos da esqualamina, enquanto agentes antibacterianos, por vezes, apenas se verifica a concentrações superiores a 200  $\mu\text{M}$  (29).

Tal como o primeiro método utilizado, também no método de inibição do QS, não se verificaram os resultados desejados, uma vez que, não se verifica a inibição da pigmentação (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados obtidos no teste de avaliação de atividade Anti-QS



Como se verifica pelos resultados demonstrados na tabela 11, enquanto que, o resveratrol, inibe a produção de violaceína, os vários compostos sintetizados não apresentam esse tipo de inibição, não se diferenciando em termos significativos do DMSO, usado como controlo negativo.

Numa perspetiva de complementar o trabalho de avaliação biológica já efetuado, dever-se-iam, realizar novamente os mesmos ensaios aumentando a concentração dos compostos em solução, tendo em conta que noutros estudos foram determinados CMI a valores superiores aos testados neste trabalho. Uma segunda alternativa passaria por sintetizar um dos análogos já descritos na literatura, com atividade antibacteriana considerável, para servir de composto referência. Isto é, seria um composto que serviria de controlo positivo, no que respeita à atividade antibacteriana, para comparação com os compostos sintetizados neste trabalho. É também de referir que, na literatura encontram-se também descritos compostos derivados do ácido cólico contendo conjugados diméricos, com atividade antibacterianas consideráveis. Neste sentido, importa esclarecer que nenhum dos compostos apresentados neste trabalho apresenta conjugados diméricos, pelo que, pode ser mais um dos motivos para a ausência de atividade antibacteriana (29).

## 5. Conclusões

Atualmente, têm sido apresentados cada vez mais compostos com potencial atividade antitumoral, ao contrário dos antibióticos, que parecem estar a “perder a guerra” contra as iminentes resistências antibacterianas. Assim, continuam a ser necessários estudos que permitam obter fármacos mais eficientes que os disponíveis atualmente. Neste contexto, no campo dos fármacos antitumorais é imperativo que surjam novos compostos com potências elevadas, e também com seletividade, permitindo assim o mínimo de efeitos adversos para os doentes. Ainda que por razões diferentes, a antibioterapia necessita também de novas soluções.

A química farmacêutica é uma das áreas responsáveis por contribuir para o desenvolvimento de novas moléculas com maior potencial terapêutico, não só através do desenvolvimento de estudos de relação estrutura atividade, mas também através da otimização de processos que permitam diminuir o custo elevado e o impacto ambiental associado à produção destas moléculas.

Neste contexto, o objetivo geral deste trabalho foi desenvolver novos compostos análogos da esqualamina, que pudessem ter interesse quer como agentes anticancerígenos, quer como agentes antibacterianos.

Dos resultados obtidos durante a realização deste estudo pode concluir-se que as vias sintéticas utilizadas para a obtenção de análogos da esqualamina permitiram obter os compostos pretendidos, ainda que com rendimentos relativamente baixos.

O efeito dos compostos sintetizados na proliferação celular foi avaliado em diversas linhas celulares humanas, entre as quais as células do cancro da próstata (LNCaP), do cancro da mama (MCF-7 e T47D), de glioblastoma humano (U87) e em fibroblastos normais da derme (NHDF), através do ensaio MTT. No ensaio MTT realizado efectuou-se uma avaliação dos efeitos compostos a 30  $\mu\text{M}$ , numa perspetiva de avaliar genericamente potenciais ações antiproliferativas significativas. Deste primeiro estudo, foram obtidos resultados interessantes para os compostos JM1 e JM3 na linha celular T47D, pelo que, será relevante numa perspetiva futura realizar a determinação do IC50 destes compostos, nesta linha. Ainda relativamente aos resultados obtidos nesta linha celular, é de salientar que o único composto que não apresentou atividade antiproliferativa considerável foi o JM4, que não tem a amina na sua estrutura. Tendo em conta esse facto, pode concluir-se que a estrutura condiciona os efeitos observados, uma vez que os três compostos estruturalmente semelhantes avaliados nesta linha, apresentam efeitos antiproliferativos diferentes. Neste âmbito, importa ainda realçar que o que mais parece afetar a atividade antiproliferativa é a presença do grupo hidroxilo na posição 12 e não tanto a variação entre o anidrido succínico e o anidrido ftálico, uma vez que ambos os compostos JM1 e JM3 apresentam acção antiproliferativa relevante.

A ação antibacteriana dos compostos foi avaliada em diferentes espécies bacterianas, entre as quais Gram positivas e negativas. Os resultados obtidos nesta avaliação demonstraram ausência de atividade antibacteriana às concentrações testadas. Ainda assim, é de realçar o facto de diversos estudos descritos na literatura apontarem para a atividade antibacteriana a concentrações superiores relativamente às que foram aplicadas neste trabalho.

Concluindo, através deste estudo, foi possível observar o interesse biológico de novos compostos análogos da esqualamina, sendo que, dois deles (JM1 e JM3) apresentaram resultados promissores para serem avaliados em estudos posteriores enquanto agentes antiproliferativos na linha celular do cancro da mama (T47D).

## 6. Bibliografia

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
2. Los M. New, exciting developments in experimental therapies in the early 21st century. *European journal of pharmacology*. 2009;625(1-3):1-5.
3. Thomas L, Lemke DAW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6<sup>a</sup> ed. Lippicott Williams & Wilkins, editor2008, capítulo 47: 1147-90.
4. Cheung-Ong K, Giaever G, Nislow C. DNA-damaging agents in cancer chemotherapy: serendipity and chemical biology. *Chemistry & biology*. 2013;20(5):648-59.
5. Vichaya EG, Chiu GS, Krukowski K, Lacourt TE, Kavelaars A, Dantzer R, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced behavioral toxicities. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:131.
6. <http://www.manuaisd.pt/?id=199>. [Online].; 2016 acedido a 2016 06 22.
7. Wareham LK, Poole RK, Tinajero-Trejo M. CO-releasing Metal Carbonyl Compounds as Antimicrobial Agents in the Post-antibiotic Era. *The Journal of biological chemistry*. 2015;290(31):18999-9007.
8. Draenert R, Seybold U, Grutzner E, Bogner JR. Novel antibiotics: are we still in the pre-post-antibiotic era? *Infection*. 2015;43(2):145-51.
9. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature reviews Microbiology*. 2010;8(6):423-35.
10. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. 2010;74(3):417-33.
11. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). The nomenclature of steroids. Recommendations 1989. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1989;186(3):429-58.
12. Thomas L, Lemke DAW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6<sup>a</sup> ed. Lippicott Williams & Wilkins, editor2008, capítulo 33: 877-908.
13. Melmed S, Conn PM. *Endocrinology : basic and clinical principles*. 2nd ed. Totowa, N.J.: Humana Press; 2005. xi, 440 p. p.
14. Gomes RL, Meredith W, Snape CE, Sephton MA. Conjugated steroids: analytical approaches and applications. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2009;393(2):453-8.
15. Banday AH, Shameem SA, Gupta BD, Kumar HM. D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation. *Steroids*. 2010;75(12):801-4.
16. Norlin M, Wikvall K. Enzymes in the conversion of cholesterol into bile acids. *Current molecular medicine*. 2007;7(2):199-218.
17. Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacological reviews*. 2014;66(4):948-83.
18. Sharma R, Long A, Gilmer JF. Advances in bile acid medicinal chemistry. *Current medicinal chemistry*. 2011;18(26):4029-52.
19. Sjovall J. Fifty years with bile acids and steroids in health and disease. *Lipids*. 2004;39(8):703-22.
20. Debruyne PR, Bruyneel EA, Li X, Zimber A, Gespach C, Mareel MM. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutation research*. 2001;480-481:359-69.
21. Kim ND, Im E, Yoo YH, Choi YH. Modulation of the cell cycle and induction of apoptosis in human cancer cells by synthetic bile acids. *Current cancer drug targets*. 2006;6(8):681-9.
22. Wu D, Ji S, Wu Y, Ju Y, Zhao Y. Design, synthesis, and antitumor activity of bile acid-polyamine-nucleoside conjugates. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2007;17(11):2983-6.
23. Panagiotidis CA, Artandi S, Calame K, Silverstein SJ. Polyamines alter sequence-specific DNA-protein interactions. *Nucleic acids research*. 1995;23(10):1800-9.
24. Savage PB, Li C. Cholic acid derivatives: novel antimicrobials. *Expert opinion on investigational drugs*. 2000;9(2):263-72.
25. Samrat Mukhopadhyay UM. Chemistry and biology of bile acids. *Current Science*. 2004;87: 1666-1683.

26. Zasloff M, Adams AP, Beckerman B, Campbell A, Han Z, Luijten E, et al. Squalamine as a broad-spectrum systemic antiviral agent with therapeutic potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(38):15978-83.
27. Djouhri-Bouktab L, Vidal N, Rolain JM, Brunel JM. Synthesis of new 3,20-bispolyaminosteroid squalamine analogues and evaluation of their antimicrobial activities. *Journal of medicinal chemistry*. 2011;54(20):7417-21.
28. Yun SS, Li W. Identification of squalamine in the plasma membrane of white blood cells in the sea lamprey, *Petromyzon marinus*. *Journal of lipid research*. 2007;48(12):2579-86.
29. Chen WH, Wennersten C, Moellering RC, Jr., Regen SL. Towards squalamine mimics: synthesis and antibacterial activities of head-to-tail dimeric sterol-polyamine conjugates. *Chemistry & biodiversity*. 2013;10(3):385-93.
30. Sousa JCD. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. 2ª ed2006; Universidade Fernando Pessoa
31. Salmi C, Loncle C, Vidal N, Letourneux Y, Fantini J, Maresca M, et al. Squalamine: an appropriate strategy against the emergence of multidrug resistant gram-negative bacteria? *PLoS one*. 2008;3(7):e2765.
32. Lavigne JP, Brunel JM, Chevalier J, Pages JM. Squalamine, an original chemosensitizer to combat antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(4):799-801.
33. Beveridge TJ. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *Journal of bacteriology*. 1999;181(16):4725-33.
34. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annual review of microbiology*. 2001;55:165-99.
35. Andreia Duarte AL, Monica Oleastro, Fernanda C. Domingues. Antioxidant properties of coriander essential oil and linalool and their potential to control *Campylobacter* spp. *ELSEVIER, Food Control*. 2015;61:115-22.
36. Alhanout K, Malesinki S, Vidal N, Peyrot V, Rolain JM, Brunel JM. New insights into the antibacterial mechanism of action of squalamine. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(8):1688-93.
37. Selinsky BS, Zhou Z, Fojtik KG, Jones SR, Dollahon NR, Shinnar AE. The aminosterol antibiotic squalamine permeabilizes large unilamellar phospholipid vesicles. *Biochimica et biophysica acta*. 1998;1370(2):218-34.
38. Kikuchi K, Bernard EM, Sadownik A, Regen SL, Armstrong D. Antimicrobial activities of squalamine mimics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(7):1433-8.
39. Tessema TD, Gassler F, Shu Y, Jones S, Selinsky BS. Structure-activity relationships in aminosterol antibiotics: the effect of stereochemistry at the 7-OH group. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013;23(11):3377-81.
40. Bhargava P, Marshall JL, Dahut W, Rizvi N, Trocky N, Williams JI, et al. A phase I and pharmacokinetic study of squalamine, a novel antiangiogenic agent, in patients with advanced cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(12):3912-9.
41. Hao D, Hammond LA, Eckhardt SG, Patnaik A, Takimoto CH, Schwartz GH, et al. A Phase I and pharmacokinetic study of squalamine, an aminosterol angiogenesis inhibitor. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(7):2465-71.
42. Herbst RS, Hammond LA, Carbone DP, Tran HT, Holroyd KJ, Desai A, et al. A phase I/IIA trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(11):4108-15.
43. Williams JI, Weitman S, Gonzalez CM, Jundt CH, Marty J, Stringer SD, et al. Squalamine treatment of human tumors in nu/nu mice enhances platinum-based chemotherapies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(3):724-33.
44. Teicher BA, Williams JI, Takeuchi H, Ara G, Herbst RS, Buxton D. Potential of the aminosterol, squalamine in combination therapy in the rat 13,762 mammary carcinoma and the murine Lewis lung carcinoma. *Anticancer research*. 1998;18(4A):2567-73.
45. Sills AK, Jr., Williams JI, Tyler BM, Epstein DS, Spos EP, Davis JD, et al. Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth in vivo and perturbs embryonic vasculature. *Cancer research*. 1998;58(13):2784-92.

46. Akhter S, Nath SK, Tse CM, Williams J, Zasloff M, Donowitz M. Squalamine, a novel cationic steroid, specifically inhibits the brush-border Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform NHE3. *The American journal of physiology*. 1999;276(1 Pt 1):C136-44.
47. Choucair B, Dherbomez M, Roussakis C, El-kihel L. Synthesis of 7 alpha- and 7 beta-spermidylcholesterol, squalamine analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2004;14(16):4213-6.
48. Bassima Choucair MD, Cristos Roussakisc and Laïla El Kihela. Synthesis of spermidylcholestanol and spermidylcholesterol, squalamine analogues. *ELSEVIER, Tetrahedron*. 2004;60:11477-86.
49. Salunke DB, Hazra BG, Pore VS, Bhat MK, Nahar PB, Deshpande MV. New steroidal dimers with antifungal and antiproliferative activity. *Journal of medicinal chemistry*. 2004;47(6):1591-4.
50. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
51. Xie S, Wang J, Zhang Y, Wang C. Antitumor conjugates with polyamine vectors and their molecular mechanisms. *Expert opinion on drug delivery*. 2010;7(9):1049-61.
52. Alves EV. Síntese e avaliação biológica de poliaminas esteroides potencialmente antitumorais: Universidade da Beira Interior; 2015; Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Biomédicas.
53. Maças SC. Síntese e avaliação biológica de poliaminoamidas esteroides antitumorais que interagem com o G-quadruplex: Universidade da Beira Interior; 2015; Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Bioquímica
54. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer research*. 1983;43(4):1809-18.
55. Levenson AS, Jordan VC. MCF-7: the first hormone-responsive breast cancer cell line. *Cancer research*. 1997;57(15):3071-8.
56. Patlolla A, Patlolla B, Tchounwou P. Evaluation of cell viability, DNA damage, and cell death in normal human dermal fibroblast cells induced by functionalized multiwalled carbon nanotube. *Molecular and cellular biochemistry*. 2010;338(1-2):225-32.
57. Keydar I, Chen L, Karby S, Weiss FR, Delarea J, Radu M, et al. Establishment and characterization of a cell line of human breast carcinoma origin. *European journal of cancer*. 1979;15(5):659-70.
58. Yu SC, Ping YF, Yi L, Zhou ZH, Chen JH, Yao XH, et al. Isolation and characterization of cancer stem cells from a human glioblastoma cell line U87. *Cancer letters*. 2008;265(1):124-34.
59. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*. 1983;65(1-2):55-63.
60. Matthew A. Wilder FRC, William A. Craig, Michael N. Dudley, George M. Eliopoulos, David W Hecht, Janet F. Hindler, Donald E. Low, Daniel J. Sheehan, C. Tenover, John D. Turnidge, Melvin P. Weinstein, Barbara L. Zimmer, Mary Jane Ferraro, Jana M. Swenson. Normas de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana: 15o Suplemento Informativo; NCCLS; 2002;25.
61. Mary Jane Ferraro MAW, William A. Craig, Michael N. Dudley, George M. Eliopoulos, David W. Hecht, Janet Hindler, L. Barth Reller, Albert T. Sheldon, Jr., Jana M. Swenson, Fred C. Tenover, Raymond T. Testa, Melvin P. Weinstein. Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico; NCCLS; 2003;20.
62. Barry AL, Braun LE. Reader error in determining minimal inhibitory concentrations with microdilution susceptibility test panels. *Journal of clinical microbiology*. 1981;13(1):228-30.
63. Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Rinaldi MG. Comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for in vitro antifungal susceptibility testing of yeasts by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards' proposed standard. *Journal of clinical microbiology*. 1994;32(10):2494-500.
64. Jordan RB. Amination of Aryl Halides: Quantitative Assessment of Stoichiometric and Catalytic Kinetic Studies. *Organometallics*. 2007;26:4763-70.
65. Valeur E, Bradley M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society reviews*. 2009;38(2):606-31.

66. Kamal A, Ashwini Kumar B, Arifuddin M, Dastidar SG. Synthesis of 4beta-amido and 4beta-sulphonamido analogues of podophyllotoxin as potential antitumour agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2003;11(23):5135-42.



# Anexos

Anexo I: Planta dos Serviços Farmacêuticos da ULSCB.



## Anexo II: Pedido de autorização de utilização especial.

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES			
<b>Exm.º Senhor</b> <b>Presidente do Conselho de Administração</b> <b>do INFARMED</b>			
Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:			
<b>Deliberação n.º 105/CA/2007</b>			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de ....., solicito a V. Ex.ª, se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:			
<b>Requerente:</b>			
<b>Morada:</b>			
<b>Código postal:</b>	<b>Tel S.F.:</b>	<b>Fax S.F.:</b>	
<b>V/ N.º de Pedido:</b>	<b>V/data:</b>		
<b>Nome do medicamento:</b>			
<b>Substância(s) Activa(s):</b>			
<b>Forma farmacêutica:</b>			
<b>Dosagem:</b>	<b>Pertence ao F.H.N.M.:</b> SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
<b>Quantidade:</b>	<b>Apresentação:</b>		
<b>Preço por unidade (c/IVA):</b>	<b>Estimativa/Despesa (c/IVA):</b>		
<b>Titular da A.I.M.:</b>	<b>País da A.I.M.:</b>		
<b>Fabricante:</b>	<b>País/fabricao:</b>		
<b>Libertador de lote*:</b>	<b>País/lib. de lote*:</b>		
<b>Distribuidor do país de procedência:</b>	<b>País/Procedência:</b>		
<b>Distribuidor em Portugal*:</b>	<b>Alfândega*:</b>		
<b>Derivado do Plasma</b> <input type="checkbox"/> <b>Alergeno</b> <input type="checkbox"/> <b>Vacina</b> <input type="checkbox"/> <b>Radiofármaco</b> <input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*			
<input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ____/____/____ Justificação _____ _____ _____			
<b>Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):</b>			

\* Se aplicável

Este impresso pode ser fotocopiado

**Anexo III:** Anexo VII da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho

## ANEXO VII

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

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

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

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

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F.    _/_/_/_/_		
			Data    _/_/_		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F.    _/_/_/_/_		
			Data    _/_/_		
			Ass. legível _____		

**Anexo IV:** Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho

**ANEXO X<sup>5</sup>**

REQUISIÇÃO 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/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

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

## Anexo V: Requisição designada na ULSCB de Pedido ao Doente (PD).

Data: 2016/03/03  
Hora: 15:53:47  
Pág. 1 / 1  
Utilizador:2387

**Pedidos**

GHPH2176R\_98.RDF

---

Valores em Euros

Entidade requisitante: 11208 - ORTOPEDIA

Número Pedido: PD2016030035      Tipo Pedido: Pedido Normal      Data Pedido: 2016/03/03

Tipo Docum.: Pedidos      Armazém: -

Local Entrega:      Data Entrega:

Responsável: T.S.V.

Produto	Unid. Med.	Qt. Falta	Quant.Satisf.
10045086 Eritromicina 1000 mg Pó susp oral Saq	SAQUETA	3	

Justificação/Obs Linha: PRESCRIÇÃO MÉDICA

Responsável

---

# Anexo VI: Requisição designada na ULSCB de Reposição de Stocks (RS).

Data: 2016/03/03  
 Hora: 14:34:58  
 Pág. 1/1  
 Utilizador2860

## Pedido de Reposição de Stocks

GHPH2176R\_BB.RDF

Valores em Euros

Entidade requisitante: 11102 - CARDIOLOGIA

Número Pedido: RS2016030157

Tipo Pedido:

Data Pedido: 2016/03/03

Tipo Docum.: Pedido de Reposição de Stocks

Armazém: -

Local Entrega:

Data Entrega:

Responsável: 2- \_\_\_\_\_

Produto	Unid. Med.	Qt. Falta	Quant.Satisf.
10005630 Acetilcisteína 600 mg Comp eferv	COMPRIMIDC	10	10
10023773 Acido acetilsalicílico 500 mg Comp	COMPRIMIDC	5	5
10021263 Benzidamina 1.5 mg/ml Sol lav boca Fr 240 ml	FRASCO	1	1
10023129 Bromexina 0.8 mg/ml Xar Fr 200 ml	FRASCO	1	1
10029420 Cloro-hexidina 40 mg/ml Sol cut Fr 500 ml	FRASCO	2	2
10026577 Coliquicina 1 mg Comp	COMPRIMIDC	5	5
10048449 Glibenclamida 5 mg Comp	COMPRIMIDC	6	6
10026189 Gliclazida 80 mg Comp	COMPRIMIDC	5	5
10029370 Heparina sódica 25000 U.I./5 ml Sol inj Fr 5 ml IV SC	FRASCO	2	2
10005840 Hidroxizina 25 mg Comp	COMPRIMIDC	6	6
10015246 Iodopovidona 100 mg/g Pom Bism 100 g	BISNAGA	1	1
10044995 Lactulose 666.7 mg/ml Xar Fr 200 ml	FRASCO	1	1
10054555 Lidocaina 400 mg/20 ml Sol inj Fr 20 ml IV SC (labesfal)	FRASCO	2	2
10015367 Losartan 50 mg Comp	COMPRIMIDC	6	6
10029826 Metformina 850 mg Comp	COMPRIMIDC	5	5
10007872 Mononitrato de isossorbida 20 mg Comp	COMPRIMIDC	6	6
10005864 Omeprazol 20 mg Caps GR	CAPSULA	5	5
10097147 Oxido de zinco 150 mg/g Pom Bism 50 g	BISNAGA	3	3
10002512 Paracetamol 500 mg Comp	COMPRIMIDC	12	12
10059748 Salbutamol 5 mg/ml Sol inal neb Fr 10 ml	FRASCO	1	1
81004394 Tiras teste de glicemia(14121921)	EMBALAGEM	2	2
10015399 Tramadol 50 mg Cáps	CAPSULA	4	4
81003456 VASELINA SOLIDA ESTERILIZADA BISN	BISNAGA	2	2

Obs. Pedido:

ESP-I - STOCK - Medicamentos

*[Handwritten signature]*

Responsável

## Anexo VII: Requisição designada na ULSCB de Pedido Extra-Acordo (PE).

Data: 2016/03/03  
Hora: 16:48:19  
Pág. 1 / 1  
Utilizador2387

### Pedido Extra-Acordo

GHPH2176R\_BB.RDF

Valores em Euros

Entidade requisitante: 11601 - UCI POLIVALENTE

Número Pedido: PE2016021190

Tipo Pedido:

Data Pedido: 2016/02/23

Tipo Docum.: Pedido Extra-Acordo

Armazém: -

Data Entrega:

Local Entrega:

Responsável:

Produto	Unid. Med.	Qt. Falta	Quant.Satisf.
10005405 Cloreto de sodio 9 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	FRASCO	100	

Justificação/Obs Linha : SACO

Responsável

## Anexo VIII: Reposição de stock a mínimos do Pyxis.

03-03-2016

RECARGA - ENTREGA

17:03

Build # C16.1.3.7

PARÂMETRO DE CONFIGURAÇÃO DO RELATÓRIO PARA  
HOSPITAL AMATO LUSITANO  
AV. PEDRO ALVARES CABRAL  
CASTELO BRANCO 6000-085

MODO DE CLASSIFICAÇÃO : POR ZONA  
TIPO DE RELATÓRIO : EM/ABAIXO DE MÍN  
ESTAÇÃO : URG-CO, URG-SO, URG-ST  
NOME MED : TODOS OS MEDICAMENTOS  
CLASS MED : TODAS AS CLASSES

### ZONA 0

Estação	Nome Med	ID do med.	Máx.	Min.	Actual	Recarga Actual
Local	Nome comercial	ID alt.				Unidades de e
<b>URG-SO</b>						
2.2-E1	DIAZEPAM 5 mg / 2,5 ml ENEMA	10013505	4	2	2	2 _____
	Diazepam 5 mg/2,5ml sol rect c	2506				N/A
3.8	Vacina contra dif tet tos conv SERINGA	10072927	1	1	0	1 _____
(S)	Vacina contra dif tet tos conv	13183				N/A
<b>URG-ST</b>						
2.7-2	CITICOLINA 10% (500MG< >5ML) FR.	10010053	2	1	0	2 _____
	Citicolina 100 mg/ml sol oral	2171				N/A
2.9-1	OXITETRACICLINA 0,5% BISN.	10013619	2	1	0	2 _____
	Oxitetraciclina 5 mg/g Pom oft	4296				N/A
7.10	OLANZAPINA 10 mg AMP.	10053186	5	2	0	5 _____
	Olanzapina 10 mg Po sol inj Fr	10119				N/A
7.13	HIDROXIDO MAGNESIO 8,5% FR.	10081061	1	0	0	1 _____
	Hidroxido Magnésio 85 mg/ml su	5395				N/A
9.17	FLÚCONAZOL 400 mg / 200 ml FR/AMP	10021719	6	3	3	3 _____
	Fluconazol 400mg/200mL amp	3011				N/A
10.15	FOSFATO DISSOD+MON.(9,44+21,4G	10063006	2	1	1	1 _____
	118 ML BISN.					
	Fosfato dissódico 9.44 g/118 m	12862				N/A

(S)=Stock padrão

Fornecido por \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Fim do relatório \_\_\_\_\_

**Anexo IX:** Legislação aplicada à distribuição a doentes em ambulatório, em função da patologia do doente.

<b>Patologia</b>	<b>Legislação</b>
<b>Artrite reumatóide; Espondilite anquilosante; Artrite psoriática; Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas</b>	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Rectificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12, Despacho n.º 14242/2012, de 25/10 e Despacho n.º 9082/2014, de 07/07
<b>Fibrose quística</b>	Desp. 24/89, de 2/2
<b>Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais</b>	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
<b>Doentes insuficientes renais crónicos</b>	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
<b>Indivíduos afectados pelo VIH</b>	Despacho n.º 6716/2012
<b>Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi e Terapêutica de substituição em adultos</b>	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
<b>Esclerose lateral amiotrófica (ELA)</b>	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
<b>Síndrome de Lennox- Gastaut</b>	Desp. 13 622/99, de 26/5
<b>Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph</b>	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
<b>Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico</b>	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
<b>Doentes com hepatite C</b>	Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02.
<b>Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico</b>	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06

<b>Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico</b>	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
<b>Esclerose múltipla (EM)</b>	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07, Despacho n.º 13654/2012, de 12/10 e Despacho n.º 7468/2015, de 07/07
<b>Doentes acromegálicos</b>	Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação n.º 652/2005, de 06/04
<b>Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa</b>	Despacho n.º 9767/2014, de 21 de julho
<b>Hiperfenilalaninemia</b>	Despacho n.º 1261/2014, de 14/01

**Anexo X:** Ficha modelo de requisição, distribuição e administração de Hemoderivados, Via Farmácia.

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS  
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos (\*)*)

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

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. _____ ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ___/___/___	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>     <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafó ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(A preencher pelo médico)</i> Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		<b>Quadro B</b>

<b>REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____ (*)</b> <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

*(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

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

<p><b>I. Instruções relativas à documentação:</b>                  A requisição, constituída por 2 vias (<b>VIAFARMÁCIA</b> e <b>VIASERVIÇO</b>), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  <b>VIASERVIÇO</b> – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  <b>VIAFARMÁCIA</b> – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p><b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b>                  a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.                  b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
---

**Anexo XI:** Ficha modelo de requisição, distribuição e administração de Hemoderivados, Via Serviço.

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

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

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. _____ ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>   _____  _____ <i>Apor etiqueta autocolante cistógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(A preencher pelo médico)</i> Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		<b>Quadro B</b>

<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> ____/____/____ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

*(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

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

<b>REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO</b> <i>(A preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))</i>				<b>Quadro D</b>
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

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

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo as condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)

**Anexo XII:** Fica de preparação da solução oral de citrato de sódio a 10% (m/v) e ácido cítrico a 6% (m/v) isenta de açúcar.



**Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% (m/v) e ácido Cítrico a 6% (m/v) Isenta de açúcar**

**Forma farmacêutica:** Solução Oral

**Data de Preparação:** 24.02.2016

**Número do Lote:** 20160224SACS10 - 1      **Quantidade a Preparar:** 2000 ml

Matérias -Primas	N.º do Lote	Origem	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do operador e data	Rubrica do supervisor e data
Citrato de Sódio Di-hidratado			10 g	200g		24.02.2016	24.02.2016
Ácido cítrico mono-hidratado			6 g	120g		24.02.2016	24.02.2016
Água Purificada			q.b.p 100ml	q.b.p.2000ml		24.02.2016	24.02.2016

**Preparação**

Rubrica do operador

1. Verificar o estado de Limpeza do material a utilizar.	
2. Pesar o Citrato de sódio di-hidratado e o ácido mono-hidratado e transferir para proveta ou balão volumétrico rolhado.	
3. Dissolver, com agitação, o citrato de sódio di-hidratado e o ácido citrato mono-hidratado em cerca de 70ml de água purificada.  Nota: Os 70ml de água purificada referem-se à preparação de 100ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada utilizar nesta fase do processo.	
4. Completar o volume com água purificada e agitar manualmente.	
5. Lavar o material utilizado.	
6. Secar o material.	

### Embalagem

Embar a Solução em frasco de vidro âmbar, Tipo III.

Material de embalagem	N.º do Lote	Origem
Embalagem original da água purificada		

Capacidade do recipiente: 2 x 1000 ml

Operador: \_\_\_\_\_

### Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito de seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

#### MODELO DO RÓTULO



Unidade Local de Saúde  
de Castelo Branco

Serviço: C Ext Nefrologia

**Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% e  
Ácido Cítrico a 6% Isenta de Açúcar**

Quantidade dispensada: 1000 mL

Data: 24.02.2016  
Prazo de utilização: 2 meses após  
preparação  
N.º lote: 20161230SACS10-3  
Conservar à temperatura ambiente no  
frasco bem fechado.  
Manter fora do alcance das crianças

Operador: \_\_\_\_\_

## Consumo de Matéria-Prima

**Centro de Custo:** C Nefro

**Manipulado:** Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% (m/v) e ácido Cítrico a 6% (m/v) Isenta de açúcar

**Lote:** 20160204SACS10 - 1

**Data:** 24.02.2016

<b>Código</b>	<b>Matéria-Prima</b>	<b>Quantidade Usada</b>
A0290	ACIDO CITRICO Mono hidratado-KG.	120 g
C1240	CITRATO SODIO -KG	200 g
A1210	Água Purificada	2000 ml

# Anexo XIII: Pedido de Reposição de Stock da Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação.

Data: 2016/02/24  
Hora: 09:04:20  
Pág. 1 / 1  
Utilizador:3031

**Pedido de Reposição de Stocks**

GHPH2176R\_BB\_R03F

---

Valores em Euros

Entidade requisitante: 12332 - C.EXT.-OTORRINOLARINGOLOGIA

Número Pedido: RS2016020913      Tipo Pedido:      Data Pedido: 2016/02/23

Tipo Docum. : Pedido de Reposição de Stocks      Armazém: -

Local Entrega:      Data Entrega:

Responsável : *[Handwritten Signature]*

Produto	Unid. Med.	Qt. Falta	Quant Satisf.
80000222 Manipulado, Solução Alcoólica de Acido Borico à Saturação	ML	25	

Obs. Pedido:

Preparações Oficiais  
C Externa ORL

*[Handwritten Signature]*

Responsável

---



## Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito de seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

### MODELO DO RÓTULO

 Unidade Local de Saúde de Castelo Branco	Serviço: C EXT -OTORRINOLARINGOLOGIA
<b>Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação</b>	
100 mL de solução contém 5g de ácido bórico e álcool etílico <b>Quantidade dispensada: 25 mL</b> Uso externo Não ingerir	Data: 24.02.2016 Prazo de utilização: 2 meses após preparação Nº lote: <small>Conservar à temperatura ambiente no frasco bem fechado          Manter fora do alcance das crianças</small>
Operador: _____	

## Consumo de Matéria-Prima

**Centro de Custo:** C Ext ORL

**Manipulado:** Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação

**Lote:** 20160112SAAABS

**Data:** 24.02.16

Código	Matéria-Prima	Quantidade Usada
A0265	Acido bórico - g	1,25 g
A1415	Alcool 70% (emb. 1 litro)	q.b.p. 25 mL

### **Indicações**

Otite externa aguda difusa. Bacteriostático e antifúngico.

### **Observações**

Tóxico por via oral.

Não se deve aplicar em crianças com menos de 3 anos, nem quando existam feridas abertas na pele do canal auditivo externo.

Também se emprega com álcool absoluto em eczemas para obter um efeito secante.

### **Bibliografia**

Atienza Fernández M, Martínez Atienza J., Alvarez del Vayo C. Formulación en Farmácia Pediátrica. IV Edición: A. Madrid Vicente, Ediciones. 2011

## **Anexo XV:** Preparação de citotóxico. Protocolo de reconstituição da mitomicina.



### Unidade de Preparação de Citostáticos

**Serviço:**C. Ext Oftalmologia

**Nome do doente:**  
**Número do processo:**  
**Protocolo:**

**Citostático e dose a preparar:** Mitomicina 0.15mg/ml

**Material a utilizar:** - 1 ampola Mitomicina 10mg  
- 1 Frs de água Destilada 20ml  
- 1 Frs de água destilada de 50ml

#### **Preparação:**

- 1- Fazer a reconstituição do frasco de **mitomicina** com 20ml de água destilada.  
Obtendo-se a solução mãe
- 2- Retirar 3 ml do frasco de 50ml de água destilada  
Adicionar 20ml de Solução mãe ao frasco de 50ml de água destilada

V Final = 67ml

#### **Toxicidade:**

Toxicidade potencial para o manipulador: Evitar qualquer contacto com a pele e mucosas  
Quando derramado na pele lavar imediatamente com água corrente ou bicarbonato sódio 8.4% e em seguida com água corrente e sabão.  
Contacto com os olhos lavar imediatamente com soro fisiológico

**Anexo XVI:** Fita de reembalamento.



**Anexo XVII:** Documento elaborado para reunião da CFT.

Medicamento	FHNM	Alternativa (Grupo no FHNM)		Mecanismo de Ação	AUE	Dosagem
Mirtazapina	Não	Amitriptilina Clomipramina Fluoxetina Imipramina Mianserina Moclobemida Trazadona Venlafaxina	Tricíclico Tricíclico IRSR Tricíclico Tricíclico IMAO-A Tricíclico ISRSN	Antagonista $\alpha_2$ pré-sináptico ativo a nível central, o qual aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos recetores 5-HT <sub>1</sub> , (uma vez que os recetores 5-HT <sub>2</sub> e 5-HT <sub>3</sub> são bloqueados pela mirtazapina). A atividade antagonista nos recetores H <sub>1</sub> está associada às suas propriedades sedativas. Atividade anticolinérgica praticamente nula. Efeito sobre o sistema cardiovascular praticamente inexistente.	Não	15 mg 30 mg 45 mg
Citalopram	Não	Amitriptilina Clomipramina Fluoxetina Imipramina Mianserina Moclobemida Trazadona Venlafaxina	Tricíclico Tricíclico IRSR Tricíclico Tricíclico IMAO-A Tricíclico ISRSN	Antidepressivo com ação inibitória, forte e seletiva, sobre a recaptção de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), não exibindo praticamente nenhum efeito na recaptção neuronal de noradrenalina, dopamina e ácido gama-aminobutírico. Classifica-se, quimicamente, como um derivado tricíclico do isobenzofurano, não estando relacionado com qualquer outra classe de antidepressivos. Apresenta metabolitos com a mesma actividade farmacológica, embora em menor grau, pelo que considera-se que estes não contribuem para o efeito antidepressivo global.	Não	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg

## Anexo XVIII: Folheto informativo relativo ao Uso Racional e Responsável do Medicamento.

É possível poupar:

- ✓ 211.000 milhões € com a **adesão à terapêutica**;
- ✓ 48.000 milhões € com a utilização do **medicamento no tempo certo**;
- ✓ 41.000 milhões € através da **optimização do uso de antibióticos**;
- ✓ 33.000 milhões € através da **diminuição de erros de medicação**;
- ✓ 22.000 milhões € com a **utilização responsável de genéricos**.

Dê uma nova vida aos medicamentos fora de validade



SOMOS TODOS  
responsáveis!

## Uso Racional e Responsável do Medicamento



### Uso Racional e Responsável do Medicamento

1. Adesão à terapêutica;
2. Otimização do uso de antibióticos;
3. Diminuição de erros de medicação;
4. Utilização de genéricos;
5. Gestão da toma de vários medicamentos;
6. Medicamento certo;
7. Dose certa;
8. Momento certo;
9. Doente certo;
10. Preço certo.



Tome sempre a medicação de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico

Conheça a sua doença e cumpra as indicações que lhe foram recomendadas

Tome sempre os antibióticos até ao fim



Um uso racional do medicamento "acrescenta não só anos à vida, mas também vida aos anos"!

**Anexo XIX:** Organização dos armários do Centro de Saúde de São Miguel.



## Anexo XX: Cartaz relativo aos Medicamentos de Alerta Máximo em Meio Hospitalar.

### Medicamentos de Alerta Máximo em Meio Hospitalar

Gonçalves T.; Martins J.; Gardete, R; Queimado S. Serviços Farmacêuticos da ULSCB



Os **medicamentos de alerta máximo** são medicamentos:

- Com risco acrescido de provocar dano significativo ao doente, quando utilizados incorretamente;
- Com maior probabilidade de causar danos graves, ou mesmo mortais.
- Apresentam, designadamente, margem terapêutica estreita ou potenciais efeitos adversos graves.

**Para aumentar a segurança...**

- ✓ Identificação dos Medicamentos de Alerta Máximo disponíveis;
- ✓ Etiquetas sinalizadoras e alertas automatizados;
- ✓ Protocolos e folhas pré-impresas;
- ✓ Centralizar processos passíveis de erro.
- ✓ Limitar o acesso aos MPP;
- ✓ Centralizar a preparação de misturas intravenosas nos SF;
- ✓ Implementar técnicas de dupla verificação;
- ✓ Proceder à validação e dispensa em dose unitária.

Os erros associados a estes medicamentos não são forçosamente mais frequentes. Porém, as **consequências** são **mais graves!**

**Etiquetas de Advertência**

**Exemplos da Lista Interna de Medicamentos Potencialmente Perigosos da ULSCB:**

<u>Acarbose</u>	<u>Acenocumarol</u>
<u>Adrenalina</u>	<u>Alteplase</u>
<u>Amiodarona</u>	<u>Bupivacaína</u>
<u>Digoxina</u>	<u>Dobutamina</u>
<u>Dopina</u>	<u>Efedrina</u>
<u>Enoxaparina</u>	<u>Gliclazida</u>
<u>Heparina</u>	<u>Corticosteroides Depot</u>

Norma da DGS nº 014/2015 de 06/08/2015

# Anexo XXI - Requisição especial em duplicado de psicotrópicos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI Nº 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Requisição nº 136644/E  
 Cliente: 23864 FARM.REIS-CASTELO BRANCO AU - 6649/E  
 RUA DR. JOÃO MANUEL GRAVE, 156 RCH, ESQ. Data: 23-03-2016  
 6000 241 CASTELO BRANCO Relativa à factura nº AU - 15074680



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

Requisita-se a: Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, CRL.

Página 1 de 1

Código	Designação, Forma Farmacéutica e Dosagem	Quantidade	
		Pedida	Enviada
5286257	JURNISTA 4 MG 10 COMP. LP	3	3

De acordo com a legislação em vigor remeto o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um período de 3 anos.

FARM.REIS-CASTELO BRANCO  
 Director Técnico ou Farmacéutico Responsável

COOPROFAR, CRL  
 Director Técnico:

*Ana Neves*

Ana Isabel Pimentel Neves  
 Nº de Insc. na O.F.: 14493

Processado por computador

(assinatura legível)

Nº de Insc. na O.F. Data e Carimbo

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI Nº 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Requisição nº 136644/E  
 Cliente: 23864 FARM.REIS-CASTELO BRANCO AU - 6649/E  
 RUA DR. JOÃO MANUEL GRAVE, 156 RCH, ESQ. Data: 23-03-2016  
 6000 241 CASTELO BRANCO Relativa à factura nº AU - 15074680



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

Requisita-se a: Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, CRL.

Página 1 de 1

Código	Designação, Forma Farmacéutica e Dosagem	Quantidade	
		Pedida	Enviada
5286257	JURNISTA 4 MG 10 COMP. LP	3	3

De acordo com a legislação em vigor remeto o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um período de 3 anos.

FARM.REIS-CASTELO BRANCO  
 Director Técnico ou Farmacéutico Responsável

COOPROFAR, CRL  
 Director Técnico:

*Ana Neves*

Ana Isabel Pimentel Neves  
 Nº de Insc. na O.F.: 14493

Processado por computador

(assinatura legível)

Nº de Insc. na O.F. Data e Carimbo

# Anexo XXII - Fatura da Alliance, pedido diário



ALLIANCE HEALTHCARE, S.A.  
 Sede Social:  
 Rua Eng.º Ferreira Dias, 728, 3.º Piso Sul  
 4149-014 PORTO PORTUGAL  
 Contr: 502693150 C.R.C. 51991  
 Capital Social EUR 2,500,000.00  
 Armazem:  
 Quelha do Barrocal 6000-128 CASTELO BRANCO  
 Telef: 272321316 Fax: 272345967

## GUIA DE REMESSA - ORIGINAL

ARMAZEM CASTELO BRANCO Rota: C600  
 Numero : 92W000750 Pag.: 1 / 2  
 GR 0000000920000041000020160000001750 Data: 2016/05/28  
 (Este documento não serve de fatura)

FARMACIA REIS  
 REGINA J REIS CARDOSO-FARMACIA UNIP.LDA  
 R DR JOAO MOURATO GRAVE 156 R/C ESQ  
 CASTELO BRANCO  
 6000-241 CASTELO BRANCO, PORTUGAL  
 Cliente Platina  
 Cli FI: 6007  
 Cli OP: 867 Cont. : 510104215  
 PSANTOS 00:00, 09:48 Guia : 000040576  
 PR-Normal II

Codige	Designacao	Ped	Env	PVP	Preco	MG	%Desc	Tx.Cm	PVF	Total	%Iva	Lcte
Nr.Externo 2016/05/28 09:14												
A	5084371 AVAMYS INALADOR 27,5UG/D 120D	7		9.44	6.54P	E2		.04	7.24	50.68	6	Y36A
B	5744289 AVODART CAP 0.5MG X60	5		49.41	36.59P	E5		.19	39.65	198.25	6	AA0414
B	2798585 CERAZETTE CMP REV 75UG 3X28	7		11.42	7.66P	E3		.04	8.57	59.99	6	M013500
H	2798486 CERAZETTE CMP REV 75UG X28	7		4.84	3.40P	E1		.02	3.75	26.25	6	202205
A	5286570 COMBODART CAP 0.5/0.4MG X30	11		33.89	22.88P	E5		.13	25.63	281.93	6	143476967A
A	5077722 COSOPT UNIDOSE 60X0.2ML	10		18.32	12.42P	E4		.07	13.86	138.60	6	MM16A04A
B	4357281 CRESTOR CMP REV 10MG X60	3		47.69	35.07P	E5		.18	38.10	114.30	6	65212
B	4358388 CRESTOR CMP REV 20MG X30	1		36.52	25.20P	E5		.14	28.00	28.00	6	61522
B	8293407 DALACIN C CAP 150MG X16	4		3.72	2.42P	E1		.01	2.73	10.92	6	A610903
B	2311686 DALACIN V CRM VAG 2x 40G	3		11.04	7.33P	E3		.04	8.24	24.72	6	N65304
B	4273082 EFEXOR XR CAP RET 75MG X30	1		9.97	7.00P	E2		.04	7.71	7.71	6	N25642
A	5389853 ELIQUIS 2.5MG 60 CMP REV	1		74.25	55.67P	E6		.28	60.29	60.29	6	AAH6255
A	5487434 ELIQUIS 5MG 60 CMP REV	1		75.60	56.89P	E6		.28	61.53	61.53	6	AAG7053
A	5015649 ELONTRIL CMP 150MG X30	6		19.74	13.67P	E4		.07	15.13	90.78	6	15M001
A	5015672 ELONTRIL CMP 300MG X30	3		36.22	24.94P	E5		.14	27.74	83.22	6	15M002
A	5015326 EXPFORGE 5/160MG CMP X56	2		41.28	29.41P	E5		.16	32.31	64.62	6	BD341
H	5015326 EXPFORGE 5/160MG CMP X56	1		41.28	29.41P	E5		.16	32.31	32.31	6	BD341
H	5015276 EXPFORGE 5/80MG CMP X56	5		33.92	22.91P	E5		.13	25.66	128.30	6	BC870
A	5487228 FORXIGA 10MG 28CMP REV	2		45.17	32.85P	E5		.17	35.82	71.64	6	T417G
H	8592527 FUCIDINE CRM 2x 15G	4			3.90P	MN			3.90	15.60	6	EMO255
D	5100235 HUMALOG KWIKPEN INJ 3MLX5	1		41.83	29.90P	E5		.16	32.81	32.81	6	C572239
B	2842185 LOVENOX INJ SER 100MG/1ML X6	1		45.01	32.71P	E5		.17	35.68	35.68	6	5SN67
B	2308682 LOVENOX INJ SER 20MG/0.2ML X6	2		11.69	7.89P	E3		.04	8.81	17.62	6	6L626H
B	2308781 LOVENOX INJ SER 40MG/0.4ML X6	3		21.81	15.48P	E4		.08	16.99	50.97	6	6L671F
H	2841989 LOVENOX INJ SER 80MG/0.8ML X6	3		38.46	26.92P	E5		.14	29.77	89.31	6	5L062C
D	3016383 NOVARAPID PENFILL INJ 5X3ML	1		39.32	27.68P	E5		.15	30.54	30.54	6	ER7M810
D	3694981 NUVARING ANEL VAG	6		11.64	7.85P	E3		.04	8.77	52.62	6	214423
B	5254800 ONBREZ BREEZHALER CAP INAL 150UG X	1		36.82	25.47P	E5		.14	28.28	28.28	6	BD003
C	3141686 PULMICORT NASAL AQUA 64UG/D 120D	2		4.82	3.38P	E1		.02	3.73	7.46	6	MATU
C	3141488 PULMICORT NASAL AQUA 32UG/D 120D	6		4.82	3.38P	E1		.02	3.73	22.38	6	VAVL
B	3512787 SERETAIDE INALADOR 25/125UG 120D	1		42.92	30.86P	E5		.16	33.79	135.16	6	X82A
C	3512787 SERETAIDE INALADOR 25/125UG 120D	4		42.92	30.86P	E5		.16	33.79	135.16	6	X82A
B	5114111 SPIRIVA RESPIMAT INALADOR 2.5UG/D	2		39.85	28.15P	E5		.15	31.02	62.04	6	601687
C	3514080 SYMBICORT (SMART) T/HALER 160/4.5UG	1		46.64	34.15P	E5		.18	37.16	37.16	6	SFB9
C	5404041 TRAJENTA CMP 5MG X30	10		48.40	35.70P	E5		.18	38.74	387.40	6	561865B
C	9476408 TRIVASTAL RET CMP REV 50MG X30	3		9.13	6.27P	E2		.03	6.96	20.88	6	50223A
C	5581848 ULTIBRO BREEZHALER 85/43MCG 30 CAP	2		63.02	48.62P	E5		.24	51.95	103.90	6	S0186
C	9632018 URSOFALK CAP 250MG X60	2		17.53	11.73P	E4		.07	13.15	26.30	6	15J1240L
C	4361788 VISACOR CMP REV 10MG X60	5		47.69	35.07P	E5		.18	38.10	190.50	6	63202
C	5571781 VISACOR CMP REV 5MG X60	4		35.66	24.44P	E5		.13	27.22	108.88	6	63303
C	5423934 XARELTO CMP REV 15MG X42	3		101.68	80.49P	E6		.38	85.50	256.50	6	BXHBBR1
C	5424403 XARELTO CMP REV 20MG X28	6		73.27	54.78P	E6		.28	59.39	356.34	6	BXHBE41

PROCESSADO POR COMPUTADOR

COD. COM. 0002

Contentor: A 095390  
 Contentor: B 078564  
 A transportar

3636.16

Uma parceria Walgreens Boots Alliance, Associação Nacional das Farmácias e José de Mello Participações II SGPS



# Anexo XXIII - Nota de devolução

## FARMACIA REIS

URB.QTA GRANJA - R.DR.JOÃO MOURATO  
GRAVE, 156 R/C  
6000-241 CASTELO BRANCO

NIF: 510104215  
Telefone: 272325991  
Dir. Téc. DRA REGINA JESUS  
REIS CARDOSO

Cód. Farmacia: 920867



Nota de Devolução Nº G012/ 199

de 12-05-2016

Triplicado

Para: Alliance Healthcare S.A. - Armazém Castelo Branco  
Quelha do Barrocal 6000-128 Castelo Branco

NIF: 502693150

Motivo - Fora de Prazo							
Produto	Lote	Val.	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Origem
5816798	Alprazolam Pazolam MG, 2 mg x 60		1	7,70€	10,15€	6%	
9369223	Antibiophilus, 250 mg x 20 cáps		1	5,35€	7,65€	6%	
4210381	Avadene 1, 1/0,025 mg x 28 comp		1	5,09€	6,34€	6%	
7356527	Benefibra Sol Or 60 MI X 12 sol oral		1	7,04€	11,85€	23%	
5033246	Carvedilol Cinfa MG, 25 mg x 56 comp		2	3,48€	8,95€	6%	
5337084	Cefuroxima Mepha MG, 250 mg x 16		1	3,06€	5,37€	6%	
3218682	Combivent Unidose, 0,2/1 mg/mL x		1	12,13€	16,41€	6%	
7349464	Ginsactiv Energy Amp Beb X 20 amp		2	9,56€	15,00€	6%	
7357434	Neomag Caps X 30 cáps		1	7,22€	13,10€	23%	
9570051	Olcadil, 2 mg x 60 comp		1	4,19€	5,34€	6%	
6128058	Opticol GI Sol Or 0,30% 8 MI		4	5,47€	8,70€	6%	
7409995	Oridermyl Pda Oto 10g Cao/Gato pda		1	7,04€	11,00€	6%	
5466271	Sibilla MG, 2/0,03 mg x 21 comp		2	2,39€	4,54€	6%	
8492801	Timoptol, 0,25 % x 5 sol col		1	3,73€	4,82€	6%	
9567248	Vasilium, 10 mg x 60 comp		1	13,41€	17,51€	6%	
			<b>Quantidade Total:</b>	21		<b>Custo Total:</b>	128,70€
						<b>PVP Total:</b>	201,32€

Observações:

### Carga

Local: URB.QTA GRANJA - R.DR.JOÃO MOURATO GRAVE, 156 R/C  
Início: 13-05-2016 09:24:59  
Veículo:  
Código AT: 3682691610

### Descarga

Local: Quelha do Barrocal 6000-128 Castelo Branco  
Fim:  
Recebido Por:

Alliance Healthcare  
92160003231  
13/5/2016  
COR


FARMACIA REIS  
Prop. Regina J. Reis Cardoso - Farmacia, Unipessoal L.  
Direção Técnica: Dr. Regina Jesus Reis Cardoso  
NIF: 510 104 215  
Qta do Granja, Rua Dr. João Mourato Grave

Operador: HELIO

Página 1

hOmS-Processado por programa certificado nº 432/AT

## Anexo XXIV - Receitas médicas eletrónicas materializadas

Receita Médica N°		Guia de tratamento para o utente	
(representação em código de barras e caracteres)		(representação em código de barras e caracteres)	
			
Utente:	(N° do utente em código de barras e caracteres)	Local de Prescrição:	Telefone:
Telefone:	R.C.:	Prescritor:	Utente:
Entidade Responsável:		Código Acesso:	Código Direito opção:
N° de Beneficiário:	(representação em código de barras e caracteres)	<small>(informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)</small>	
(N° da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vínculo de prescrição)	(Nome profissional)	DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	
Especialidade:	Telefone:	N°	
(Local de Prescrição)	(representação em código de barras e caracteres)	1	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N° Extenso	2	
Identificação Ótica		3	
1		4	
2			
3			
4			
Validade: 30 dias		Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
Data: aa-aa-mm-dd		1 (*)	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		2 (*)	
Pretendo exercer o direito de opção <small>(assinatura do utente)</small>		3 (*)	
		4 (*)	
		Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no sítio do INFARMED( <a href="http://www.infarmed.pt">www.infarmed.pt</a> ); • Contacte a Linha de Medicamentos 800 222 444 (Dias úteis: 09:00-13:00 e 14:00-17:00); • Fale com o seu médico ou farmacêutico.	
		Data: aa-aa-mm-dd	
		Processado por computador - software, versão - empresa	



# Anexo XXVI - Receita médica com exceções



2.<sup>a</sup> VIA

Utente: <b>MARIA-NUNES-GONCALVES</b>				RN
Telefone:		R.C.: <b>R</b>		
Entidade Responsável: <b>SNS</b>				
N.º de Beneficiário:				
		R.º: <b>20</b>		CS CASTELO BRAN EXT S. ANDRE TO
Especialidade: <b>MEDICINA GERAL E FAMILIAR</b>		Telefone:		
R <sub>x</sub>	DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º	Extenso	Identificação Caixa
1	<b>Hidroclorotiazida + Amilorida [Moduretic], 50 mg + 5 mg, Comprimido, Blister - 30 unidade(s)</b> <b>Posologia:</b> manhã	1	Uma	 * 4 5 9 8 7 8 5 *
2	<b>Trimetazidina [Trimetazidina Farmoz], 35 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister - 60 unidade(s)</b> <b>Posologia:</b> 1 comprimido ao levantar e deitar  Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias	1	Uma	 * 5 4 2 0 3 5 1 *
3	<b>Beta-histina [Beta-histina Aurobindo], 24 mg, Comprimido, Blister - 60 unidade(s)</b> <b>Posologia:</b> 1 comprimido ao levantar e deitar  Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias	1	Uma	 * 5 2 4 8 1 6 6 *
4	<b>Atorvastatina [Atorvastatina Alter], 20 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 28 unidade(s)</b> <b>Posologia:</b> 1 comprimido noite  Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias	1	Uma	 * 5 0 5 7 7 1 6 *
Validade: 6 meses Data: 2016-03-03		 (assinatura do Médico Prescritor)		

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - VZ.LU - S.N.S. - S.P.C.

## Anexo XXVII - Regimes especiais de comparticipação

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

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
	Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008		11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Rectificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03 e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03 e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
			5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
PSORÍASE	Medic. psoriase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
ICTIOSE	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90 %	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04

# Anexo XXVIII - Verbete de identificação do lote

## VERBETE DE IDENTIFICAÇÃO DO LOTE

Farmácia: FARMACIA REIS  
 Código da Farmácia: 27

MÊS: Março  
 ANO: 2016



Entidade: Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

Plano Participação: 99x S.N.S. Lote Electrónico (Sem erros de validação)

Tipo	Nº Lote	Nº Receitas	Nº Etiquetas	PVP	Utente	Comp.
99	50	30	49	I.P. 38€	I.P. 4€	9.1.0114€
		Nº Ordem	Nº Etiquetas	PVP	Utente	Comp.
		1	1	38€	38€	38€
		2	2	1,95€	1,95€	3,90€
		3	4	82€	328€	328€
		4	1	1,95€	1,95€	1,95€
		5	1	82€	82€	82€
		6	1	1,95€	1,95€	1,95€
		7	3	1,95€	5,85€	5,85€
		8	1	7€	7€	7€
		9	3	89,41€	268,23€	268,23€
		10	1	82€	82€	82€
		11	1	1,95€	1,95€	1,95€
		12	2	0,69€	1,38€	1,38€
		13	4	23,88€	95,52€	95,52€
		14	2	1,95€	3,90€	3,90€
		15	1	1,95€	1,95€	1,95€
		16	1	4,65€	4,65€	4,65€
		17	1	3,88€	3,88€	3,88€
		18	2	1,95€	3,90€	3,90€
		19	3	51€	153€	153€
		20	1	4,65€	4,65€	4,65€
		21	1	15€	15€	15€
		22	1	5,01€	5,01€	5,01€
		23	1	11,10€	11,10€	11,10€
		24	1	1,25€	1,25€	1,25€
		25	1	5,01€	5,01€	5,01€
		26	1	22€	22€	22€
		27	2	23€	46€	46€
		28	2	23€	46€	46€
		29	2	23€	46€	46€
		30	1	23€	23€	23€

## Anexo XXIX - Relação-resumo de lotes

### RELAÇÃO RESUMO DE LOTES

Farmácia: FARMACIA REIS  
 Código da Farmácia: Planis

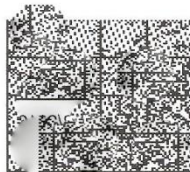
MES: Março  
 ANO: 2016

Entidade: Administracao Regional de Saude do Centro, I.P.  
 Plano Participação: 01 S.N.S.

Tipo	Nº Lote	Nº Receitas	Nº Etiquetas	PVP	Utente	Comp.
10	1	30	59	10€	42€	2538€
10	2	30	56	30€	16€	4,54€
10	3	30	54	30€	30€	70€
10	4	30	51	3496€	318€	3,58€
10	5	30	71	2512€	311€	3,1€
10	6	30	62	306,57€	253,61€	101,36€
10	7	30	60	5087€	436,81€	36€
10	8	30	66	0355€	3118€	47€
10	9	30	62	3805€	73€	32€
10	10	7	17	3,49€	1,15€	3,34€
Resumo IVA						
		IVA 6%		18,71€	0,05€	366€
Totais:		277	558	71€	35€	317,86€

# Anexo XXX - Fatura mensal de medicamentos de cada entidade responsável pelas participações

Original



FACTURA: Série: E011 / Número: 22

Faturação das dispensas de medicamentos no mês 03/2016

Data de Emissão: 04-04-2016 15:59:37

FARMACIA REIS  
REGINA J. REIS CARDOSO - FARMACIA, UNIPessoal LDA  
URB.QTA GRANJA - R.DR.JOÃO MOURATO GRAVE, 156 R/C  
CASTELO BRANCO  
6000-241 CASTELO BRANCO

Código da Farmácia: C6

número de contribuinte : 15 04215

ENTIDADE: Administracao Regional de Saude do Centro, I.P.

CONTRIB: C6 22165

MORADA: Alameda Júlio Henriques  
3000-457 COIMBRA

	Quantidade de		TOTAL PVP	TOTAL UTENTE	TOTAL COMP.
	Lotes	Receitas			
Regime Geral	10	277	3042,05€	3042,05€	3272,66€
Lúpus, Hemofilia, Talassemia,	1	10	594,00€	594,00€	39,03€
Pensionistas (Decreto Lei Nº 118/92)	2	39	302€	302€	1,05€
Despachos/Portarias (Pensionistas)	1	20	302€	302€	1,06€
Trabalhadores Migrantes	1	6	55€	55€	83€
Despachos/Portarias (Regime Geral)	1	25	594,00€	V. de 1,05€	92€
Produto Controlo Diabetes	1	5	380,3€	380,3€	95€
Lote Electrónico RSP (Sem erros de	1	594	302,00€	603,2€	1350,88€
Lote Electrónico (Com erros de	1	1	302€	TOTA 7€	302,27€
Lote Electrónico (Sem erros de	68	2025	4103810€	1331€	237,79€
<b>TOTAIS</b>	<b>87</b>	<b>3002</b>	<b>3902,02€</b>	<b>2081,3€</b>	<b>38,59€</b>
<b>Resumo IVA</b>			<b>TOTAL COMP.</b>	<b>V. de Incidência</b>	<b>Valor de Iva</b>
IVA 6% .....			2081,3€	2081,3€	2081,3€

são: Quarenta e quatro mil e quatrocentos e quarenta e oito euros, cinquenta e nove cêntimos

Total 3º Protocolo : \_\_\_\_\_ mil e 5€ Carimbo da Farmácia

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Conferente

## NOTIFICAÇÃO DE CESSÃO DE CRÉDITOS

Os créditos da Farmácia sobre o Serviço Nacional de Saúde relativos a participações a que a presente factura se refere, incluindo juros, foram cedidos à Finanfarma - Sociedade de Factoring, S.A., pelo seu valor nominal, nos termos permitidos pelo artigo 577 nº 1 do Código Civil.  
Em decorrência, o pagamento das participações deverá ser feito directamente à Finanfarma - Sociedade de Factoring, S.A., pessoa colectiva nº 507 496 345 com sede na Rua Marechal Saldanha, nº. 1, 1249-069 Lisboa, a única entidade com legitimidade para dar quitação aos respectivos créditos.

riOX-Processado por programa certificado nº 432/AT

Pág. 1 / 1