



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Inibição da glicoproteína-P: modelos celulares
para ensaios de *screening in vitro***

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

João Pedro Ladeira Santos

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Professor Doutor Gilberto Alves

Covilhã, junho de 2014

“Believe you can and you’re halfway there”

Theodore Roosevelt (1858-1919)

Dedicatória

Sem poder ser de outra maneira, quero dedicar o presente trabalho aos meus pais. Obrigado por me terem proporcionado a finalização de mais uma etapa.

Dedico também aos meus segundos pais, o meu padrinho e madrinha, ao meu afilhado e a toda a minha família.

Ao meu avô. Onde quer que esteja estará certamente orgulhoso.

Agradecimentos

Finalizada esta importante etapa da minha vida, resta-me agradecer a todos os que de uma forma ou de outra contribuíram de forma positiva para a conseguir realizar.

Quero agradecer ao Professor Doutor Gilberto por toda a disponibilidade, profissionalismo e conhecimento transmitido no decorrer do trabalho.

À Dr.^a Olímpia e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira pela forma como me fizeram sentir integrado nesta equipa de profissionais. Um agradecimento também por todos os conhecimentos e valores transmitidos. Certamente serão uma mais-valia no meu futuro.

Ao Dr. João Matias e a toda a equipa da Farmácia São João S.A. um enorme agradecimento não apenas por me terem proporcionado um enorme momento de aprendizagem como também por toda a cordialidade, simpatia e amizade com que me receberam. Por todo o profissionalismo e ética demonstrada serão com certeza um exemplo a seguir por mim enquanto futuro profissional de saúde.

Um agradecimento especial a todos os meus amigos que me mantiveram motivado permitindo sempre que as dificuldades surgidas fossem ultrapassadas. Um obrigado ao Tiago Cassapo, Sara Mendes e Catarina Garcia por terem tornado especiais estes últimos tempos. O grupo dos doutores já está eternizado.

Aos meus “Manos” também um agradecimento especial, por me lembrarem que a amizade e o divertimento também fazem parte da vida. Apesar de não ter estado presente nos últimos tempos, trago-vos sempre no coração.

Por fim resta-me agradecer à Daniela. Um enorme agradecimento por tudo o que tens sido para mim e por em certos momentos teres sido a única a acreditar no meu valor. Por toda a motivação, pelas brincadeiras, pelas noitadas e essencialmente por tudo aquilo que temos passado um enorme obrigado. Sem ti a realização deste trabalho não teria sido possível. Do fundo do coração, um enorme obrigado!

Resumo

O estágio curricular realizado no final dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresenta-se como uma ferramenta fundamental na aplicação de todos os conhecimentos obtidos ao longo do vasto percurso académico. Este estágio realizado em farmácia comunitária e farmácia hospitalar assim como o contacto com a investigação possibilitou uma aproximação à vertente profissional desenvolvida pelo farmacêutico. O presente relatório encontra-se dividido em três partes distintas: o capítulo I diz respeito à vertente de investigação, o capítulo II à experiência profissionalizante em farmácia comunitária e por fim o capítulo III diz respeito à experiência profissionalizante em farmácia hospitalar.

Como referido anteriormente, o capítulo I diz respeito à vertente de investigação e intitula-se “Inibição da glicoproteína-P: modelos celulares para ensaios de *screening in vitro*”. A gp-P é uma proteína localizada nas membranas apicais das células nas mais importantes barreiras do organismo, nomeadamente ao nível do intestino, fígado, rins, glândulas adrenais, pâncreas barreira sangue-ouvido interno, barreira sangue-tecido mamário, testículos e barreira hemato-encefálica. A gp-P pertence à família das proteínas ABC e é considerada uma das mais importantes na perspetiva de estudos de desenvolvimento de novos fármacos e estudos farmacocinéticos, tendo um papel fundamental nos processos de efluxo. Devido ao facto de a gp-P influenciar a toxicocinética e farmacocinética de muitas moléculas, torna-se essencial no desenvolvimento de novos fármacos a existência de ferramentas validadas que permitam avaliar a interferência da gp-P na cinética e potenciais efeitos adversos de determinada molécula. Devido ao potencial descrito da linha celular *HepaRG*, o presente trabalho teve como principal objetivo analisar e comparar estas células com outras tradicionalmente utilizadas em estudos envolvendo a gp-P, nomeadamente as células *Caco-2*, *MDCK-MDR1*, *MCF-7/ADR* e *KB-C2*.

No segundo capítulo encontra-se descrito o estágio curricular realizado em farmácia comunitária. Este estágio realizou-se na Farmácia São João S.A. no período de 3 de fevereiro a 25 de abril de 2014 sob a orientação do Dr. João Matias. Tive com este estágio a oportunidade de integrar uma equipa de profissionais de saúde que trabalham todos os dias de forma a melhorar a qualidade de vida dos seus utentes. Pretende-se com este capítulo a descrição de todas as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia comunitária.

O terceiro e último capítulo descreve o estágio em farmácia hospitalar decorrido entre os dias 28 de abril de 20 de junho de 2014 no Centro Hospitalar Cova da Beira. Sob a orientação da Dr.^a Olímpia Fonseca e de todos os profissionais dos Serviços Farmacêuticos do CHCB tive a oportunidade de ter contacto com as atividades do farmacêutico hospitalar. Este contacto

permitiu amplificar os conhecimentos adquiridos e ter contacto com uma realidade diferente da experienciada anteriormente. Pretende-se com este capítulo a descrição das atividades desenvolvidas durante o período de estágio em farmácia hospitalar.

Palavras-chave

gp-P; HepaRG; Caco-2; MDCK-MDR1; MCF-7/ADR; KB-C2; Rodamina 123; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar

Abstract

The professional internship held at the end of the MSc in Pharmaceutical Sciences is an essential tool to apply all knowledge acquired so far. This internship in community pharmacy and hospital pharmacy as well as the contact with investigation provided a professional approach to the pharmacist activities. This report is divided into three distinct parts: Chapter I concerns research, Chapter II concerns professional experience in community pharmacy and finally Chapter III concerns professional experience in hospital pharmacy.

As noted above, Chapter I concerns research and is titled "Inhibition of P-glycoprotein: cell models for *in vitro* screening assays". The P-gp is a protein located in the apical cell membranes of the most important barriers in the body, including the gut, liver, kidneys, adrenal glands, pancreas, inner ear-blood barrier, blood-breast tissue barrier, testis and blood brain barrier. The P-gp belongs to the ABC proteins family and is considered one of the most important in the development of new drugs and pharmacokinetic studies, having a key role in the efflux process. Because P-gp influence the toxicokinetics and pharmacokinetics of many molecules, it becomes essential in the development of new drugs the existence of validated tools to assess the interference of P-gp on kinetic and potential adverse effects of a molecule. Due to the potential of HepaRG cell line, the present study aimed to analyze and compare these cells with other traditionally used in studies involving P-gp, namely Caco-2, MDCK-MDR1, MCF-7/ADR and KB-C2 cells.

The second chapter describes the internship in community pharmacy. The internship was held at Farmácia São João S.A. between February 3rd and April 25th of 2014 under the guidance of Dr. João Matias. With this internship I had the opportunity to join a team of health care professionals who work every day to improve the quality of life of its patients. This chapter is aimed to describe all activities undertaken under the internship in community pharmacy.

The third and final chapter describes the internship in hospital pharmacy occurred between April 28th and June 20th 2014 at the Cova da Beira Hospital Centre. Under the guidance of Dr.^a Olímpia Fonseca and all professionals from the CHCB Pharmaceutical Services I had the opportunity to contact with the activities of the hospital pharmacist. This contact allowed me to amplify the previously acquired knowledge and to contact with a different reality. This chapter is aimed to describe the activities undertaken during the period of internship in hospital pharmacy.

Keywords

P-gp; HepaRG; Caco-2; MDCK-MDR1; MCF-7/ADR; KB-C2; Rhodamine 123; community pharmacy; hospital pharmacy.

Índice

Capítulo I - Inibição da glicoproteína-P: modelos celulares para ensaios de <i>screening in vitro</i>	1
1. Introdução.....	1
1.1. Estrutura e localização fisiológica da glicoproteína-P	1
1.2. Mecanismo de efluxo.....	2
1.3. Modelos atualmente propostos.....	2
1.4. A inibição da glicoproteína-P.....	3
1.4.1. Inibidores não-específicos	4
1.4.2. Inibidores específicos	4
1.5. A indução da glicoproteína-P.....	6
1.6. Outros substratos da glicoproteína-P	6
1.7. Modelos <i>in vitro</i> para avaliação da atividade da glicoproteína-P.....	7
2. Objetivos	9
3. Condições experimentais	10
3.1. Células <i>Caco-2</i>	10
3.1.1. Condições de cultura	10
3.1.2. Estudos realizados.....	11
3.2. Células <i>MDCK-MDR1</i>	12
3.2.1. Condições de cultura	12
3.2.2. Estudos realizados.....	13
3.3. Células <i>MCF-7/ADR</i>	13
3.3.1. Condições de cultura	13
3.3.2. Estudos realizados.....	14
3.4. Células <i>KB-C2</i>	15
3.4.1. Condições de cultura	15
3.4.2. Estudos realizados.....	15
3.5. Células <i>HepaRG</i>	15
3.5.1. Condições de cultura	16
3.5.2. Estudos realizados.....	16
4. Resultados.....	21
4.1. Células <i>Caco-2</i>	21
4.2. Células <i>MDCK-MDR1</i>	23
4.3. Células <i>MCF-7/ADR</i>	25
4.4. Células <i>KB-C2</i>	27
4.5. Células <i>HepaRG</i>	28
5. Discussão	29
6. Conclusões	33
7. Referências	34

Capítulo II - Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária - Farmácia São João, S.A.....	39
1. Introdução.....	39
2. Organização da Farmácia.....	39
2.1. Recursos Humanos.....	40
2.2. Localização da farmácia	40
2.3. Horário de Funcionamento	40
3. Espaço físico da farmácia	41
3.1. Espaço exterior	41
3.2. Espaço interior.....	41
3.2.1. Zona de atendimento.....	42
3.2.2. Armazém e zona de receção de encomendas	43
3.2.3. Gabinete de atendimento personalizado	44
3.2.4. Instalações sanitárias.....	44
3.2.5. Laboratório	44
3.2.6. Escritório e outras áreas	44
3.2.7. Sistema informático.....	45
4. Informação.....	45
5. Gestão	46
5.1. Realização de Encomendas	46
5.2. Receção de encomendas	47
5.3. Armazenamento de produtos.....	48
5.4. Controlo de prazos de validade	49
5.5. Devoluções.....	50
5.6. Classificação de produtos	50
6. Interação com o utente e medicamento.....	51
7. Dispensa de medicamentos	53
7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	53
7.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica	55
8. Preparação de medicamentos	56
9. Dispensa de outros produtos de saúde	56
9.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal.....	56
9.2. Produtos dietéticos infantis	57
9.3. Suplementos alimentares	58
9.4. Produtos fitoterápicos.....	59
9.5. Dispositivos médicos	59
9.6. Medicamentos de uso veterinário	60
9.7. Medicamentos homeopáticos.....	61
10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia São João.....	61

10.1.	Parâmetros Antropométricos	61
10.2.	Medição da pressão arterial	62
10.3.	Medição de parâmetros bioquímicos	62
10.3.1.	Glicémia.....	62
10.3.2.	Colesterol total e triglicéridos	63
10.3.3.	Ácido úrico.....	63
10.3.4.	Testes de gravidez	63
10.3.5.	Entrega domiciliária de medicamentos.....	63
10.3.6.	Consultas de nutrição e podologia	63
10.3.7.	Administração de injetáveis	64
10.3.8.	Serviço de massagens relaxantes	64
11.	Contabilidade e gestão.....	64
11.1.	Conferência de receituário	64
11.2.	Faturação	65
11.3.	Receituário devolvido.....	66
11.4.	Documentos relativos a medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.....	66
12.	VALORMED	67
13.	Conclusão.....	68
14.	Referências.....	69
Capítulo III - Relatório de Estágio de Farmácia Hospitalar - Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.		
		71
1.	Introdução.....	71
2.	Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	71
2.1.	Organização	71
2.2.	Seleção e aquisição de medicamentos.....	72
2.3.	Receção e conferência de produtos.....	73
2.4.	Armazenamento	73
2.5.	Contagem de stocks.....	75
3.	Distribuição	75
3.1.	Distribuição tradicional.....	76
3.2.	Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	76
3.3.	Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™	76
3.4.	Dose unitária	77
3.5.	Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a controlo especial: hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos.....	79
3.5.1.	Setor de ambulatório	79
3.5.2.	Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório	81
3.5.3.	Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: hemoderivados e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	84
3.5.3.1.	Hemoderivados	84

3.5.3.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	85
4. Farmacotecnia	86
4.1. Nutrição Parentérica.....	87
4.2. Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos.....	88
4.3. Reembalagem de medicamentos	90
4.4. Formulações magistrais não estéreis	91
4.5. Purificação de água	92
5. Farmácia Clínica	93
5.1. Visita clínica.....	93
5.2. Informação.....	94
5.3. Farmacocinética clínica	95
5.4. Projeto de reconciliação terapêutica no CHCB	96
5.5. Farmacovigilância	97
6. Qualidade	98
7. Conclusão	98
8. Referências	99
Anexo I - Circular Informativa relativa à recolha de lotes de medicamentos da empresa GlaxoSmithKline	101
Anexo II - Comprovativo do CAT relativo à necessidade de dispensa de medicamentos sem receita médica.	103
Anexo III - Receita médica proveniente da Região Autónoma da Madeira	105
Anexo IV - Folheto Informativo desenvolvido para dispensa a doentes a realizar terapêutica com Imatinib.	107
Anexo V - Trabalho realizado relativo à ELA e Riluzol	109
Anexo VI - Documento de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados	123
Anexo VII - Requisição de MEP (modelo nº 1509 da INCM)	125
Anexo VIII - Poster apresentado na 6ª Semana APFH - XVI Simpósio Nacional	127
Anexo IX - Certificado do poster apresentado nas VII Jornadas de Tecnologia e Saúde - Instituto Politécnico da Guarda	129
Anexo X - Formação: “Dermofarmácia e cosmética”	131
Anexo XI - Abstract aceite para apresentação no 74th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014	133

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1 - Modelos explicativos de ação da glicoproteína-P	2
Figura 2 - Estrutura química de alguns fármacos inibidores da glicoproteína-P de primeira geração.	4
Figura 3 - Estudo de acumulação de Rh123 realizado em células Caco-2.	21
Figura 4 - Estudo de acumulação de Rh123 realizado por Barta e colaboradores em células Caco-2.	21
Figura 5 - Estudo de acumulação de Rh123 em células Caco-2 utilizando como controlo a nicardipina	22
Figura 6 - Estudos de acumulação e efluxo em células Caco-2 utilizando Rh123	22
Figura 7 - Estudo de acumulação de Rh123 em células MDCK-WT (wild type) e MDCK-MDR1.	23
Figura 8 - Estudo de acumulação de Rh123 na presença do composto em estudo em 2 concentrações diferentes.	23
Figura 9 - Efeito dos enantiómeros do THP na acumulação intracelular de Rh123.....	24
Figura 10 - Efeito dos sogaóis e gingeróis no efluxo de Rh123 em células MDCK-MDR1..	24
Figura 11 - Efeito da silibinina na acumulação de Rh123 em células MCF-7 e MCF-7/ADR... ..	25
Figura 12 - Efeito da baicaleína na acumulação de Rh123 em células MCF-7 e MCF-7/ADR... ..	26
Figura 13 - Estudo do efeito das milbemicinas na acumulação e efluxo da Rh123 em células MCF-7/ADR... ..	26
Figura 14 - Efeitos das catequinas do chá, verapamilo e quercitina na acumulação de Rh123 em células KB-C2.. ..	27
Figura 15 - Estudo de efluxo da Rh123 na presença e na ausência da EGCG 100µM.	27
Figura 16 - Estudos de efluxo de Rh123 em células HepG2, HepaRG confluentes, HepaRG diferenciadas e hepatócitos primários.. ..	28

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1 - Resumo dos principais inibidores da glicoproteína-P conhecidos.	5
Tabela 2 - Resumo dos principais estudos analisados no que diz respeito ao tipo de células utilizado, tipo de estudo, condições de cultura e detalhes dos estudos realizados	17

Lista de Acrónimos

Capítulo I

ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
CHO	Células de ovário de hamster Chinês
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
CsA	Ciclosporina A
CYP450	Citocromo P450
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
gp-P	Glicoproteína-P
HVC	<i>Hydrophobic vacuum cleaner</i>
MDCK-MDR1	<i>Madin-Darby Canine Kidney cells</i> transfetadas com o gene MDR1
MDR	<i>Multi-drug resistance</i>
NIC	Nicardipina
SBF	Soro Bovino Fetal
VER	Verapamilo

Capítulo II

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ANF	Associação Nacional de Farmácias
CAT	Centro de Acompanhamento ao Toxicodependente
CCF	Centro de Conferência de Faturas
FSJ	Farmácia São João S.A.
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MPE	Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público

Capítulo III

ACCP	<i>American College of Clinical Pharmacy</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
JCI	<i>Joint Comission International</i>
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MSAR	Máquina Semiautomática de reembalagem
NP	Nutrição Parentérica
PE	Ponto de Encomenda
SF	Serviços Farmacêuticos
SIE	Serviço de Instalações e Equipamentos
SLH	Serviços de Logística Hospitalar
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TSS	Técnico Superior de Saúde
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Inibição da glicoproteína-P: modelos celulares para ensaios de *screening in vitro*

1. Introdução

O gene *multi-drug resistance 1* (MDR1) é um gene polimórfico cujo fenótipo se manifesta pela expressão de uma bomba de efluxo que utiliza a energia da hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) para a realização da sua função de extrusão de substâncias contra o gradiente de concentração (1-3). Os principais exemplos das referidas bombas de efluxo são a glicoproteína-P (gp-P) e outras proteínas de resistência a múltiplos fármacos existentes nas membranas das células (1,4).

A gp-P, descoberta há mais de 30 anos, foi a primeira proteína de mamíferos do tipo *ATP-binding cassette* (ABC) a ser identificada (3). Inicialmente, Juliano e colaboradores (5) descobriram que linhagens celulares de ovário de hamster Chinês (CHO), selecionadas pela sua resistência à colchicina, demonstravam também resistência a uma variedade de compostos não relacionados estruturalmente (3). Mais tarde, em 1976, este grupo descobriu a existência de uma glicoproteína de superfície com um peso de 170 kDa e correlacionou a mesma com a permeabilidade demonstrada por certas células a alguns fármacos (3).

Em humanos a gp-P é codificada por dois genes, nomeadamente o MDR1 (ABCB1) e o MDR3 (ABCB4), e em ratos é codificada pelos genes *mdr1a* (*abcb1a*), *mdr1b* (*abcb1b*) e *mdr2* (*abcb4*) (6-9).

1.1. Estrutura e localização fisiológica da glicoproteína-P

A gp-P é uma proteína de 170 kDa com 6 domínios transmembranares em cada hélice alfa encontrando-se localizada nas membranas apicais das células nas mais importantes barreiras do organismo, nomeadamente ao nível do intestino (vilosidades), fígado (membranas canaliculares dos hepatócitos), rins (túbulos proximais), glândulas adrenais e pâncreas (3,10-15). Encontra-se ainda localizada em várias barreiras sangue-tecido nomeadamente na placenta e endométrio, barreira sangue-ouvido interno, barreira sangue-tecido mamário, testículos e barreira hemato-encefálica, exercendo funções exclusivas de transporte de substâncias para o sangue (3). Esta proteína pertence à família das proteínas ABC e é considerada uma das mais importantes na perspectiva de estudos de desenvolvimento de novos fármacos e estudos farmacocinéticos, apresentando um papel fundamental nos processos de efluxo (10-14).

1.2. Mecanismo de efluxo

A gp-P tem um papel fundamental na proteção do organismo contra xenobióticos, pois esta utiliza a energia da hidrólise de moléculas de ATP para promover o efluxo de moléculas prejudiciais ao organismo através da membrana das células, protegendo-as assim de possíveis danos (1,10). De acordo com alguns estudos, este efluxo de moléculas é realizado à custa de um ciclo catalítico de duas moléculas de ATP (16,17). Inicialmente ocorre a ligação do substrato e de uma molécula de ATP ao transportador, em que a hidrólise desta última providência a energia necessária para a extrusão da molécula alvo (16,17). A libertação de uma molécula de difosfato de adenosina (ADP) finaliza o primeiro ciclo catalítico, seguindo-se a ligação e hidrólise de uma nova molécula de ATP, pelo que a energia libertada é utilizada para orientar a proteína para a sua conformação nativa (16,17). Após a libertação da molécula de ADP, a gp-P volta à sua forma nativa, estando novamente disponível para iniciar um novo ciclo de extrusão (16,17). Existem, no entanto, outros estudos que referem que são gastas entre 0,6 a 3 moléculas de ATP por cada ciclo de extrusão realizado pela gp-P (18).

1.3. Modelos atualmente propostos

Encontram-se atualmente propostos vários modelos explicativos da ação da gp-P, entre os quais se destacam o modelo poroso, o modelo “*flipase*” e o modelo de aspirador a vácuo hidrofóbico (*hydrophobic vacuum cleaner, HVC*) (3,19).

Relativamente ao modelo poroso, na ausência de ligação de ATP, os domínios transmembranares formam um poro aberto para a superfície extracelular ao longo de toda a espessura da membrana (16). Quando ocorre a ligação de nucleótidos, os domínios transmembranares reorganizam-se em três domínios compactos, abrindo o poro central ao longo de todo o comprimento da membrana, permitindo o acesso dos substratos hidrofóbicos existentes na bicamada lipídica diretamente ao poro ocorrendo conseqüentemente a sua expulsão (16).

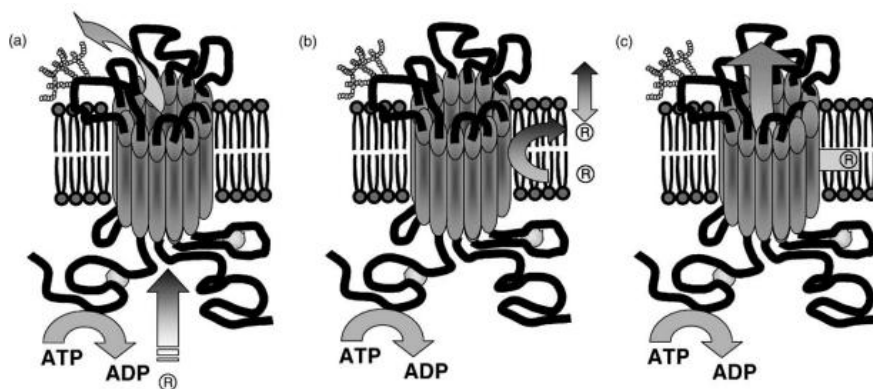


Figura 1 - Modelos explicativos de ação da glicoproteína-P. a) Modelo poroso; b) Modelo “*flipase*”; c) Modelo HVC. Legenda: ATP (trifosfato de adenosina), ADP (difosfato de adenosina), R (molécula transportada). Adaptado de Varma *et al.* (16).

De acordo com o modelo “*flipase*”, a gp-P realiza a sua função de efluxo pelo *flip-flop* da molécula-alvo desde a parte interna da bicamada fosfolipídica da membrana até à parte externa, contra o gradiente de concentração, ocorrendo de seguida o efluxo da molécula para o exterior (19). O modelo HVC foi inicialmente proposto por Higgins e Gottesman (3) de forma a justificar a natureza lipofílica dos substratos da gp-P (3). De acordo com este modelo, os substratos hidrofóbicos localizados na parte interna da membrana são reconhecidos pela gp-P e, conseqüentemente, “aspirados” e expelidos para o meio extracelular (3,19). Existem evidências experimentais da veracidade deste modelo, pelo que é amplamente aceite (3). O modelo “*flipase*” e o modelo HVC não são mutuamente exclusivos e ambos assumem a partição dos substratos para a fase lipídica antes da sua interação com a gp-P (3). Na Figura 1 encontram-se ilustrados os principais modelos explicativos da ação da gp-P.

1.4. A inibição da glicoproteína-P

Sendo a gp-P um transportador de efluxo bastante importante e extensamente estudado, são conhecidas as características estruturais dos seus principais substratos. Estes substratos apresentam uma grande heterogeneidade, pois o seu tamanho é bastante variável (entre 300 e 1000 Da); entre outras características pode referir-se que são anfipáticos, relativamente apolares, apresentam geralmente anéis aromáticos na sua estrutura e têm carga positiva a pH fisiológico (2,20).

Para além da proteção conferida ao organismo humano, o papel da gp-P pode ser muitas vezes prejudicial, como no caso das células cancerígenas, pois, devido ao facto das células cancerígenas sobreexpressarem frequentemente o gene MDR1, a acumulação de citotóxicos (substratos da gp-P) está muitas vezes diminuída nestas células (12-14,21,22). A gp-P tem sido encontrada em carcinomas renais, do cólon e melanomas (3). A gp-P apresenta assim um papel fundamental na cinética de absorção e distribuição de múltiplos fármacos utilizados na prática clínica.

Encontram-se propostos diversos mecanismos para a inibição da atividade da gp-P, nomeadamente uma alteração da composição lipídica membranar ou alteração da fluidez da mesma, inibição da ATPase associada à gp-P ou ainda uma depleção celular de ATP (12,13).

Para além dos mecanismos propostos para a inibição da atividade da gp-P, têm sido estudados inúmeros compostos capazes de efetuar esta inibição. A identificação e desenvolvimento de fármacos potentes e capazes de inibir seletivamente a gp-P torna-se bastante importante no tratamento do cancro (19) e no aumento da absorção intestinal de fármacos (16), permitindo assim a passagem de fármacos para tecidos mais protegidos como é o caso do cérebro (16).

Constantinides *et al.* (19) define substância inibidora da gp-P como sendo não citotóxica e quando utilizada concomitantemente com um substrato da gp-P a sua concentração intracelular é mantida ou a sensibilidade da célula ao fármaco apresenta-se aumentada. Estes

compostos, tal como os substratos da gp-P, são bastante heterogêneos nas suas características e são geralmente divididos em duas grandes classes (inibidores específicos e não específicos) (19). Os inibidores específicos apresentam-se ainda divididos em várias gerações (primeira, segunda e terceira geração), sendo os seus constituintes geralmente fármacos bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmicos, antidepressivos e neurolépticos (2).

1.4.1. Inibidores não-específicos

No que diz respeito aos inibidores não específicos da gp-P estes incluem compostos surfactantes lipídicos ou polímeros (19). Os surfactantes incluem ésteres de polietilenoglicol, ésteres da sacarose, polissorbato e ésteres de tocoferol. Por outro lado, os polímeros incluem blocos de copolímeros plurónicos e copolímeros anfílicos (19). Contrariamente aos agentes específicos, estes apresentam uma fraca atividade farmacológica e também poucos como efeitos adversos (19).

1.4.2. Inibidores específicos

Relativamente aos inibidores específicos estes compreendem um conjunto heterogêneo de compostos divididos em três gerações. Os inibidores de primeira geração são moléculas com tendência para serem menos potentes, menos seletivas e utilizadas na prática clínica para outras indicações terapêuticas (13,19). Neste grupo incluem-se moléculas como o verapamilo (VER), a ciclosporina A (CsA) e a quinidina (Figura 2) (13,19). Estas moléculas apresentam pouca afinidade de ligação à gp-P e nas quantidades utilizadas na prática clínica não apresentam este efeito inibidor (13). Quando utilizados nas concentrações necessárias para provocar a inibição da gp-P, provocaram o aparecimento de efeitos farmacológicos indesejados (14,16).

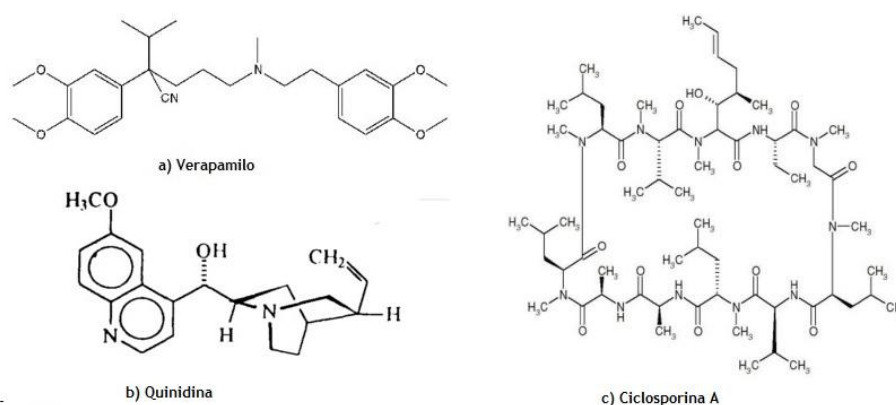


Figura 2 - Estrutura química de alguns fármacos inibidores da glicoproteína-P de primeira geração. a) Verapamilo, b) Quinidina, c) Ciclosporina A. Adaptado de Zinzi *et al.* e Tripathi *et al.* (23,24).

No que diz respeito ao VER são várias as hipóteses explicativas para a inibição da gp-P por ele mediada. Sugere-se que o VER provoca um ciclo fútil de hidrólise do ATP, fazendo assim com

que a energia proveniente da hidrólise do ATP não seja utilizada para a translocação do substrato (25). Outra hipótese sugere ainda a existência de uma competição do VER com os substratos da gp-P para o transporte de efluxo (25).

Por sua vez os inibidores de segunda geração são compostos análogos dos inibidores de primeira geração, nomeadamente o dexverapamilo (análogo do VER sem o efeito cardíaco) (13,19), o valsopodar (análogo da CsA sem o efeito imunossupressor) (13,14,19), a cinchonina (13), o GG 918 (14) e o S9788 (14). A segunda geração de inibidores da gp-P apresenta maior seletividade e atividade que os inibidores de primeira geração, tendo sido desenvolvidos com o objetivo de abolir os efeitos adversos apresentados pelos análogos de primeira geração (13,16,19). Apesar de todas estas melhorias relativamente aos compostos da geração anterior, para os inibidores de segunda geração foram também descritos aumentos na toxicidade devido a uma diminuição progressiva da clearance associada à inibição do citocromo P450 (CYP450) (16).

Os compostos inibidores da gp-P de terceira geração foram desenvolvidos com base em estudos de relação estrutura-atividade e química combinatorial de modo a desenvolver moléculas com propriedades físico-químicas (lipofilia, carga, presença de anéis aromáticos) bem definidas e com o objetivo de ultrapassar as limitações apresentadas pelos compostos das gerações anteriores (13). Ao contrário dos compostos pertencentes à primeira e segunda geração, esta terceira geração apresenta como mecanismo de ação uma inibição não competitiva, ligando-se com elevada afinidade à gp-P (13). Os compostos de terceira geração conseguem promover uma inibição efetiva da gp-P em concentrações na ordem dos 30-100 nM e incluem compostos como o biricodar (VX-710), o elacridar (GF 120918), o zosuquidar (LY335979), o tariquidar (XR9576) e o OC 144-093 (19). Na Tabela 1 encontram-se resumidas as várias classes e gerações dos compostos atualmente conhecidos como tendo capacidade inibitória da gp-P.

Tabela 1 - Resumo dos principais inibidores da glicoproteína-P conhecidos.

Classe do Inibidor	Geração/Tipo de Composto	Exemplos	Observações
Específico	1ª Geração	Verapamilo; ciclosporina A; quinidina.	Menos potentes; não seletivos; desenvolvidos para outras indicações.
	2ª Geração	Dexverapamilo; valsopodar; cinchonina; PSC 833; GG 918; S9788.	Desenvolvidos inicialmente com o objetivo de diminuir a toxicidade dos compostos de 1ª geração
	3ª Geração	Biricodar; elacridar; zosuquidar; tariquidar; OC 144-093.	Mais potentes e seletivos

Classe do Inibidor	Geração/Tipo de Composto	Exemplos	Observações
Não específico	Surfactantes	Cremonfor; solutol HS-15; labrasol; monolaurato de sucrose; tween 80; tween 20; α -tocoferil-PEG-1000-succinato.	
	Polímeros	poli-(etilenóxido); Metoxipoli-etileno glicol-policaprolactona.	

1.5.A indução da glicoproteína-P

Como referido anteriormente, no que diz respeito à terapêutica do cancro e para a realização de testes *in vitro* torna-se importante conhecer os inibidores da gp-P disponíveis. Não obstante, é também fundamental conhecer as moléculas que possuem o efeito oposto, ou seja, que têm a capacidade intrínseca de estimular a função de efluxo da gp-P.

A rifampicina é um antibiótico utilizado no tratamento de infeções por bactérias que coram de gram positivo e é um agente de primeira linha para o tratamento de todas as formas de tuberculose e leprose (26). Para além das suas propriedades terapêuticas, a rifampicina é ainda conhecida pelas suas propriedades indutoras das várias enzimas do CYP450 e da gp-P (27-29). Greiner *et al.* (27) reportaram o caso de um doente de 53 anos, cujos níveis de digoxina sanguíneos baixaram para níveis indetetáveis após o início da terapêutica com rifampicina para o tratamento de uma endocardite, demonstrando assim o efeito desta molécula na indução da expressão/atividade da gp-P.

1.6. Outros substratos da glicoproteína-P

Para além dos inúmeros compostos substratos da gp-P descritos anteriormente, existem alguns com propriedades de fluorescência [rodamina 123 (Rh123), fure-4, ácido biscarboxietil carboxifluoresceína (BCECF) e éster acetoximetil da calceína (calceína AM)] que permitem assim a sua utilização como marcadores químicos, gerando desta forma dados cinéticos acerca do efluxo e da inibição ou indução da gp-P (16).

Na escolha deste tipo de substratos da gp-P é necessário ter em conta o facto de possíveis interações poderem ocorrer entre o substrato e o composto em estudo. O substrato escolhido deve ter algumas características particulares, entre as quais se destacam a seletividade para a gp-P, baixo metabolismo, disponibilidade comercial e poder ser utilizado em estudos *in vivo* (6).

Dos compostos enumerados anteriormente a Rh123 tem sido amplamente utilizada. Este composto apresenta propriedades de fluorescência, acumula-se nas mitocôndrias e não é

metabolizado (6). Apesar de não ser um substrato específico da gp-P, a Rh123 tem uma afinidade provada para a mesma (6).

1.7. Modelos *in vitro* para avaliação da atividade da glicoproteína-P

Devido ao facto de a gp-P influenciar a toxicocinética e farmacocinética de muitas moléculas, torna-se essencial no desenvolvimento de novos fármacos a existência de ferramentas validadas que permitam avaliar a interferência da gp-P na cinética e potenciais efeitos adversos de determinada molécula (1,10). Numa tentativa de avaliação da interação potencial entre fármacos e a gp-P têm vindo a ser desenvolvidos um grande número de ensaios *in vitro* baseados em culturas celulares.

Os ensaios baseados em culturas de células epiteliais polarizadas em monocamada têm sido o “*gold-standard*” da indústria farmacêutica (2). Neste tipo de ensaios são medidas as taxas de transporte em ambas as direções (basolateral-apical e apical-basolateral) de um substrato, como por exemplo a Rh123, na presença e ausência de inibidores (16,30,31).

A descoberta da expressão de gp-P em linhas celulares que formam monocamadas polarizadas em cultura veio revolucionar os estudos envolvendo esta glicoproteína. As linhas celulares mais comumente utilizadas na avaliação da interação da gp-P com uma molécula alvo são as células *Caco-2* (10), *Madin-Darby canine kidney cells* transfetadas com o gene *MDR1* (*MDCK-MDR1*) (10,16), *MCF-7/ADR*, *KB-C2* e as células *HepaRG*.

As células *Caco-2* apesar de serem uma linha celular derivada de carcinoma do cólon humano e portanto serem uma aproximação do que realmente acontece *in vivo* (19) apresentam como desvantagens o facto da expressão de gp-P ser dependente do tempo de cultura assim como das condições da mesma, levando a variações consideráveis na sua expressão a nível laboratorial (31,32).

No que diz respeito às células *MDCK-MDR1* estas provêm de células *MDCK* transfetadas com o gene humano *MDR1* (16). Desta forma servem como um modelo da gp-P existente na mucosa intestinal humana, apresentando um maior nível de expressão de gp-P comparativamente às células *Caco-2* (16). Apesar de apresentarem algumas vantagens, estas células apresentam ainda algumas diferenças significativas relativamente às células endoteliais cerebrais (33).

Relativamente às células *MCF-7/ADR*, estas são uma linha celular derivada de carcinoma da mama humano multirresistente a fármacos (34). Devido ao facto de esta linha celular ter uma sobreexpressão de gp-P torna-se útil na realização de estudos que envolvam a inibição da desta glicoproteína.

As células *KB-C2* são uma linha de células selecionadas pela sua resistência à colchicina que também apresenta uma elevada expressão de gp-P (35).

As células *HepaRG* são uma linha celular proveniente de um hepato-colangiocarcinoma de uma doente do sexo feminino (36-40). Esta linha celular é composta por uma população celular homogénea que apresenta poucas alterações no cariótipo e conseguem manter um potencial proliferativo num meio de cultura não diferenciado durante semanas em subconfluência (36,39). Em certas condições de cultura estas células diferenciam-se em dois tipos de células hepáticas distintas: células tipo hepatócito e células biliares epiteliais (36-38). Esta linha celular expressa ainda várias isoenzimas da família do CYP450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A) e exibe outras funções metabólicas como enzimas detoxificantes de fase II [UDP-glucoronil transferase, polipéptido A1 (UGT1A1), glutathione transferase], genes reguladores de proteínas e proteínas hepáticas (albumina, haptoglobina) (37,39,41,42).

Todas estas características vêm suportar o facto de as células *HepaRG*, além das suas *performances* metabólicas e capacidade de crescimento, apresentarem também a expressão de importantes transportadores no estudo de efluxo de xenobióticos (36,40,43). Trata-se assim de uma linha celular promissora quer para estudos de metabolismo quer para estudos de transporte que envolvam a interação com a gp-P, constituindo portanto uma alternativa válida aos modelos utilizados habitualmente em estudos de transporte de fármacos.

2. Objetivos

Tendo em conta as características descritas e o enorme potencial da linha celular *HepaRG*, tem o presente trabalho como principal objetivo analisar e comparar estas células com outras tradicionalmente utilizadas em estudos envolvendo a gp-P, nomeadamente as células *Caco-2*, *MDCK-MDR1*, *MCF-7/ADR* e *KB-C2*.

Pretende-se através da pesquisa bibliográfica de diversos trabalhos proceder à comparação da linha celular *HepaRG* com os modelos tradicionais como as células *Caco-2*, *MDCK-MDR1*, *MCF-7/ADR* e *KB-C2* no que diz respeito à realização de estudos de inibição da gp-P, considerando particularmente estudos de *screening in vitro* através de ensaios de acumulação e de efluxo. Visto existirem no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS) trabalhos em curso utilizando a linha celular *HepaRG* é pertinente a realização desta investigação tendo em vista o esclarecimento e a elucidação de algumas questões relativas a estas células.

3. Condições experimentais

Na presente secção vão ser discutidas, relativamente às linhas celulares *Caco-2*, *MDCK-MDR1*, *MCF-7/ADR*, *KB-C2* e *HepaRG*, várias condições de cultura assim como alguns estudos de inibição da gp-P (acumulação e/ou efluxo) realizados e disponíveis nas bases de dados científicas.

3.1. Células *Caco-2*

As células *Caco-2* são uma linha celular derivada de adenocarcinoma coloretal (44,45). Estas células são bastante utilizadas não tanto pela sua capacidade preditiva a nível metabólico mas devido ao facto de expressarem inúmeras proteínas transportadoras de que é exemplo a gp-P. É devido a estas características que esta linha celular é frequentemente utilizada pela indústria farmacêutica em estudos precoces de desenvolvimento de novas moléculas (44).

Após pesquisa bibliográfica foi possível verificar para esta linha celular a existência de estudos tanto de acumulação de Rh123 como de efluxo utilizando este substrato. Estes estudos encontram-se descritos de seguida.

3.1.1. Condições de cultura

Num estudo realizado por Zastre e colaboradores (46) cujo principal objetivo foi entre outros a avaliação do efeito de copolímeros sintetizados na acumulação de Rh123, as células *Caco-2* foram cultivadas em atmosfera com 5% CO₂ a uma temperatura de 37°C, no meio de cultura Eagle modificado suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF), 1% de aminoácidos não essenciais, 1% de L-glutamina, 100 U/mL penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina (46). Após as células terem atingido uma percentagem de 80-90% de confluência estas foram tripsinizadas e cultivadas em placas de 96 *wells* com uma densidade de 40000 células/cm² e cresceram durante 21 dias (46). As células utilizadas para a realização dos estudos encontravam-se entre as passagens 25 a 45 (46).

Barta *et al.* (47), com o objetivo de caracterizar o efeito de dois monoglicerídeos na função da gp-P expressa em células *Caco-2*, utilizaram condições de cultura com algumas diferenças relativamente ao estudo apresentado anteriormente, utilizando meio Eagle mínimo suplementado com L-glutamina, 10% de SBF, 0,1 mM de aminoácidos não essenciais, 1 mM de piruvato de sódio, 100 µg/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina (47). As células cresceram à temperatura de 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ (47). Para os estudos realizados foram utilizadas células nas passagens 36 a 45 sendo também semeadas a uma densidade de 40000 células/cm² em placas de 48 *wells* (47).

No estudo desenvolvido por Yoo e colaboradores (48) com o objetivo de estudar o efeito de dez flavonoides no efeito da gp-P, as células *Caco-2* foram cultivadas em meio *Dulbecco's*

Modified Eagle Medium (DMEM) suplementado com glucose, L-glutamina, 10% de SBF, solução de antibiótico, antimicótico e 1% de aminoácidos não essenciais.

Num estudo realizado por Meng *et al.* (49) desenhado de forma a esclarecer o efeito da α - e β -asarona na modulação da gp-P, as células *Caco-2* foram incubadas em meio DMEM suplementado com 10% de SBF, 1% de aminoácidos não essenciais, 100 U/mL de penicilina e 100 μ g/mL de estreptomicina. As células cresceram à temperatura de 37°C em atmosfera de 5% CO₂.

3.1.2. Estudos realizados

Zastre e colaboradores (46) deram início ao estudo de acumulação pela incubação das células em 5 μ M de Rh123 com ou sem o composto em estudo, neste caso os copolímeros. Os controlos foram incubados com VER em concentrações de 50 μ M. Após um tempo de incubação de 90 minutos (VER + compostos em estudo), as células foram lavadas com PBS frio e de seguida foram solubilizadas através da utilização de Triton X-100 a 1%. A fluorescência foi medida num fluorímetro aos comprimentos de onda de 485 e 530 nm.

O estudo realizado por Barta *et al.* (47) tratou-se também de um ensaio de acumulação mas o procedimento realizado foi algo diferente do anterior. Desta forma, no dia 1 do estudo, começaram por incubar as células com os compostos a testar (1-monoleína e 1-monoestearina) e com o VER na concentração de 100 μ M durante um período de 24 horas (47). Posteriormente foi adicionada Rh123 na concentração de 5 μ M durante um período de 3 horas, após o qual as células foram lavadas com solução de PBS frio e lisadas à semelhança do estudo anterior. No que diz respeito à medição da fluorescência, também esta foi realizada aos comprimentos de onda de 485 e 530 nm num fluorímetro.

Yoo e colaboradores (48) num estudo desenhado de forma a verificar o efeito de vários flavonoides no efluxo de fármacos mediado pela gp-P. Contrariamente aos estudos antes descritos, o controlo positivo utilizado foi a nicardipina (NIC) numa concentração de 50 μ M. Neste estudo as células foram incubadas com os vários flavonoides em concentrações de 50 μ M durante 15 minutos a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Posteriormente foi adicionada a Rh123 na concentração de 2,6 μ M, a qual foi incubada durante um período de tempo de 4 horas a 37°C. A medição da fluorescência foi realizada a 450 e 530 nm.

O estudo realizado por Meng *et al.* (49) difere dos apresentados anteriormente visto ter estudado não apenas a acumulação de Rh123 como também o efluxo. Para a realização do estudo de acumulação as células foram incubadas com 0,26 μ M de Rh123 com ou sem os compostos em estudos a várias concentrações (incubação durante 40 minutos a 37°C), utilizando VER como controlo positivo. No que diz respeito ao estudo de efluxo realizado as células foram incubadas durante 40 minutos a 37°C com 0,26 μ M de Rh123. Posteriormente as células foram lavadas 3 vezes e ressuspensas em meio com ou sem os compostos em estudo

durante 1 hora a 37°C, tendo o VER servido de controlo positivo em concentrações de 4, 20, 50, 100 e 200 µM. A acumulação e efluxo da Rh123 foram medidos através de citometria de fluxo.

3.2. Células *MDCK-MDR1*

Apesar de as células *Caco-2* serem amplamente utilizadas devido ao grande conhecimento acerca das mesmas, a realidade é que estas apresentam algumas desvantagens, o que estimulou a procura de outros modelos celulares mais adequados. Entre estas desvantagens encontra-se o facto de ser uma linha celular que requer um período de cerca de 3 semanas de crescimento para que consigam atingir o desenvolvimento desejado (50). Além disso estas células demoram cerca de 21 a 28 dias para atingirem a confluência e cerca de 17 a 28 dias para que a gp-P se torne funcional (51).

Devido às características das células *MDCK* estas têm vindo a ser utilizadas em estudos de crescimento celular, metabolismo e mecanismos de transporte (50). Embora as células *MDCK* já fossem utilizadas há bastante tempo, surgiu nos anos 90 uma nova estirpe desta linha celular transfetada com o gene humano *MDR1* (51). Devido à elevada sobreexpressão de gp-P nestas células transfetadas, elas têm sido utilizadas como um modelo da gp-P na mucosa intestinal.

No que diz respeito a esta linha celular são analisados seguidamente alguns estudos tanto de acumulação como de efluxo de Rh123.

3.2.1. Condições de cultura

Martey e colaboradores (52) realizaram um estudo cujo objetivo foi investigar se a periplocimarina (glicósido cardíaco) apresentava ou não interações envolvendo a gp-P. Neste estudo as células *MDCK-MDR1* foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de SBF, antibiótico (G-418) e aminoácidos não essenciais (52). Às células foram mantidas a 37°C em ambiente de 5% de CO₂.

Um estudo realizado por Sun *et al.* (53) foi desenhado de modo a investigar o efeito dos enantiómeros da tetrahidropalmatina (THP) nos transportadores ABC, molécula com propriedades analgésicas, sedativas e hipnóticas. À semelhança do estudo descrito anteriormente os autores utilizaram também células *MDCK-MDR1*. As células foram semeadas em meio DMEM suplementado com 10% de SBF, as quais cresceram posteriormente à temperatura de 37°C num ambiente controlado com 5% de CO₂.

Nievergelt *et al.* (54) realizara um estudo no qual foi avaliado se metabolitos do rizoma do gengibre tinham o seu transporte alterado pela gp-P de forma a verificar a possibilidade da travessia da barreira hemato-encefálica. Para a realização deste estudo foram assim

utilizadas células *MDCK-MDR1* não tendo os autores especificado as condições de cultura das mesmas.

3.2.2. Estudos realizados

Para a realização dos estudos de acumulação de Rh123, Martey *et al.* (52) semearam as células a uma densidade de aproximadamente $6,7 \times 10^4$ células por cm^2 em placas de 24 *wells*, durante 48 horas, para que estas atingissem a confluência (52). Para este estudo foram utilizados como controlos positivos o VER (100 μM) e a CsA (100 μM). As culturas celulares foram pré-incubadas com tampão contendo os compostos em estudo ou os controlos positivos durante 20 minutos, após os quais a solução foi aspirada e substituída por tampão contendo Rh123 numa concentração de 5 μM . Posteriormente as células foram incubadas durante 60 minutos a 37°C.

Nos estudos de acumulação realizados por Sun e colaboradores (53) as células *MDCK-MDR1* foram semeadas em placas de 24 *wells* com uma densidade de 2×10^5 células por poço. Para os estudos propriamente ditos as células foram incubadas em 5 μM de Rh123 na presença ou ausência dos enantiómeros do THP em várias concentrações, tendo utilizado como controlo positivo o VER (100 μM). As células foram incubadas durante 2 horas à temperatura de 37°C. Estes autores realizaram uma lise pouco frequente, utilizando 200 μL de NaOH 0,25 M para a realização da mesma. Posteriormente foi adicionado o HCl necessário para neutralizar a base. As medições da fluorescência foram realizadas a 485 e 535 nm.

No estudo de efluxo levado a cabo por Nievergelt *et al.* (54) as células foram semeadas com uma densidade de 2×10^6 células por poço. Posteriormente estas foram incubadas com Rh123 numa concentração de 10 μM durante 20 minutos a 37°C. Após centrifugação, as células foram ressuspensas em meio isento de Rh123 na ausência ou presença dos compostos em concentrações de 10 e 30 μM durante 90 minutos a 37°C. Neste estudo o VER e a vinblastina foram utilizados como controlos positivos.

3.3. Células MCF-7/ADR

A linha celular *MCF-7/ADR* é constituída por células derivadas de adenocarcinoma da mama e foram das primeiras células multirresistentes a fármacos e com altos níveis de gp-P a serem desenvolvidas devido à elevada exposição *in vitro* a fármacos (55). Devido à sua elevada expressão de gp-P (56), estas são frequentemente utilizadas em estudos de inibição deste transportador. Para além dos habituais estudos de acumulação de Rh123, nestas células são também realizados estudos de efluxo conforme descrito de seguida.

3.3.1. Condições de cultura

Num estudo realizado por Lee *et al.* (56), entre outros objetivos, foi testado o efeito da silibinina na inibição da gp-P. Para a realização deste estudo tanto a linha celular *MCF-7* como

a *MCF-7/ADR* foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de SBF, 100U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina. Às células foi permitido o crescimento a 37°C em atmosfera com 5% de CO₂.

Li e colaboradores (57) realizaram também um estudo no qual estudaram o efeito da baicaleína na inibição da gp-P. As condições de cultura deste estudo foram semelhantes às descritas anteriormente.

Gao *et al.* (58) realizaram um estudo no qual entre outros tópicos abordados foi avaliado o efeito de dois derivados da milbemicina na acumulação e efluxo da Rh123. Para realização deste estudo foram utilizadas células *MCF-7/ADR* cultivadas em meio RPMI-1640 suplementado com 10% de SBF, 1% de penicilina e 1% de estreptomicina. As células cresceram a 37°C em atmosfera com 5% de CO₂.

3.3.2. Estudos realizados

No estudo realizado por Lee e colaboradores (56) para a realização dos estudos de acumulação de Rh123 as células foram inicialmente semeadas em placas de 24 *wells* com uma densidade de 10⁵, até atingirem cerca de 80% de confluência (56). Após as células terem atingido a confluência desejada, foi alterado o meio de cultura às mesmas, sendo incubadas durante 18 horas num meio com os mesmos constituintes à exceção do SBF. Antes da realização do ensaio as células foram incubadas em solução de Hanks durante 30 minutos a 37°C. Procedeu-se posteriormente à incubação com Rh123 (20 µM) e a silibinina (100 µM) durante 90 minutos a 37°C. Após esta incubação as células foram lisadas e a fluorescência foi medida aos comprimentos de onda de 480 e 540 nm.

Li *et al.* (57) iniciaram o estudo de acumulação de Rh123 semeando as células em placas de 24 *wells*. O procedimento utilizado na realização deste estudo foi semelhante ao descrito para o estudo realizado por Lee *et al.* (56). Estes estudos diferiram apenas no facto de neste a Rh123 em concentração de 20 µM ter sido incubada durante 90 minutos na presença ou ausência de baicaleína em concentrações de 1, 3 e 10 µM. Procedeu-se também à lise celular através de um tampão apropriado sendo posteriormente a fluorescência medida a 480 e 540 nm.

No estudo realizado por Gao *et al.* (58) foram efetuados estudos de acumulação e de efluxo. Para a realização destes estudos as células foram semeadas com uma densidade de 10⁵ células por poço em placas de 24 *wells*, sendo as mesmas incubadas por um período de 6 horas. Nos estudos de acumulação foi colocado meio contendo os compostos em estudo em várias concentrações e incubados a 37°C durante uma hora, sendo posteriormente adicionada a Rh123 numa concentração de 16 µM. Posteriormente as células foram incubadas durante uma hora a 37°C. Procedeu-se de seguida à lise das células com 0,1% de Triton X-100 e medição da fluorescência nos comprimentos de onda de 485 e 520 nm. Relativamente aos estudos de

efluxo as células foram inicialmente incubadas durante 2 horas com 16 μM de Rh123. Posteriormente ocorreu uma nova incubação com os compostos em estudo a vários tempos (15, 30, 45, 60 e 90 minutos). As células foram lisadas e a fluorescência medida de acordo com o descrito anteriormente.

3.4. Células *KB-C2*

As células *KB-C2* são células derivadas de carcinoma humano selecionadas pela sua resistência à colchicina, vinblastina e adriamicina (59). Ueda e colaboradores (59) demonstraram em 1987 a expressão dos genes *mdr1* e *mdr2* nesta linha celular, tornando-se portanto esta adequada para a realização de estudos de inibição da gp-P.

3.4.1. Condições de cultura

Kitagawa *et al.* (60) realizaram um estudo com o objetivo de demonstrar o efeito de quatro catequinas do chá na inibição da gp-P. Para a realização deste estudo os autores utilizaram células *KB-C2* cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de SBF e 5 μM de colchicina (60). Posteriormente as células foram incubadas a 37°C em atmosfera de 5% de CO_2 .

3.4.2. Estudos realizados

Na realização deste estudo, Kitagawa e colaboradores (60) começaram por semear as células em placas com uma densidade de $2,5 \times 10^5$ células por poço, as quais incubaram durante um período de 24 horas. Após estas 24 horas o meio foi alterado para meio DMEM sem soro. Este procedimento foi comum aos estudos de acumulação e de efluxo. No que diz respeito aos estudos de acumulação, após a incubação das catequinas por 2 horas, a Rh123 foi adicionada numa concentração de 20 μM e incubada durante um período de 2 horas. Após a incubação as células foram lisadas utilizando Triton X-100 0,1%. A fluorescência foi medida nos comprimentos de onda de 485 e 532 nm. Relativamente aos estudos de efluxo, a Rh123 (20 μM) foi incubada a 37°C durante um período de 2 horas. Posteriormente as células foram lavadas e incubadas novamente na presença ou ausência das catequinas em estudo durante 10, 30 e 60 minutos. A cada um destes tempos as células foram lavadas e de seguida lisadas com 0,1% de Triton X-100. A fluorescência foi de seguida medida nos comprimentos de onda de 485 e 532 nm

3.5. Células *HepaRG*

Apesar de as células *HepaRG* serem uma linha celular relativamente recente, estas encontram-se já amplamente estudadas visto tratar-se de uma linha celular promissora em estudos de desenvolvimento de fármacos. Grande parte das publicações relativas a estas células focam essencialmente o seu potencial de expressar grande parte das enzimas envolvidas no metabolismo hepático. Não obstante, encontra-se também descrita a existência de outros transportadores nestas células, incluindo a gp-P.

Em relação a estudos de avaliação da inibição da gp-P conduzidos nesta linha celular, apenas se encontram publicados na literatura científica dois estudos e pertencentes ao mesmo autor (40,61).

3.5.1. Condições de cultura

Em ambos os estudos realizados por Le Vee *et al.* (40,62) as condições de cultura utilizadas foram semelhantes. Desta forma foi utilizado o meio de cultura William's E suplementado com 10% de SBF, 100 U/mL de penicilina, 0,58 μM de estreptomicina, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de insulina e 50 μM de hemissuccinato de hidrocortisona (40,61). O meio apenas diferiu na adição de 2 mM de glutamina na publicação mais recente (40).

3.5.2. Estudos realizados

Tal como referido anteriormente, na realização dos estudos de efluxo as células são pré-incubadas com a Rh123 durante um período de tempo pré-definido. Só após esta pré-incubação se procede ao contacto das células com o VER de forma a averiguar o aumento da fluorescência devida à maior acumulação intracelular da Rh123.

Em ambos os estudos referidos anteriormente as células foram semeadas em frascos de cultura apropriados, sendo os estudos realizados após estas terem atingido a confluência. As monocamadas foram incubadas com Rh123 (5 μM) durante um período de 30 minutos, sendo posteriormente colocadas ou não em contacto com o VER em concentração de 50 μM durante cerca de 60 minutos (61). Após o período de incubação os autores procederam à medição da retenção celular de Rh123, utilizando para isso um fluorímetro e efetuando as medições aos comprimentos de onda de 485 e 530 nm (61).

A Tabela 2 apresenta de forma resumida os estudos analisados no que diz respeito às condições de cultura e condições dos estudos.

Tabela 2 - Resumo dos principais estudos analisados no que diz respeito ao tipo de células utilizado, tipo de estudo, condições de cultura e detalhes dos estudos realizados. N.A.: não aplicável. N.E.: não especificado.

Células	Tipo de estudos realizados	Cultura				Estudos Realizados					Referências
		Meio	Suplementos	Condições	Tempo até confluência	Composto (s) em estudo	Controlo	Substrato	Tempo de incubação	Resultados	
<i>Caco-2</i>	Acumulação	DMEM	10% SBF; 1% A.A Não essenciais; 1% L-glutamina; 100 U/mL glutamina; 100 µg/mL estreptomicina	5% CO ₂ ; 37°C;	14-21 dias	Mepeg ₁₇ -b-PCL ₂ Mepeg ₁₇ -b-PCL ₅ Mepeg ₁₇ -b-PCL ₁₀ Mepeg ₄₅ -b-PCL ₄	VER (50 µM)	Rh123 (5 µM)	90 minutos (Rh123 + compostos em estudo)	Todos os copolímeros aumentaram acumulação de Rh123 até determinada concentração	(46)
		MEM	10% SBF; 0,1 µM de A.A. Não essenciais; 1 mM piruvato de sódio; 100 µg/mL penicilina; 100 µg/mL estreptomicina	5% CO ₂ ; 37°C;	N.E.	1-monoleína; 1-monoestearina	VER (100 µM)	Rh123 (5 µM)	24 horas (VER ou compostos em estudo) + 3 horas com Rh123	Em concentrações de 500 µM os compostos demonstraram inibição semelhante à do VER	(47)
	Efluxo	DMEM	10% SBF; Glucose; L-glutamina; 1% A.A. Não essenciais; Antibiótico (N.E.); Antimicótico (N.E.)	5% CO ₂ ; 37°C;	18-24 dias	Apigenina; hesperetina; hesperidina; campeferol; luteolina; quercetina; rutina; diosmina; naringenina; naringina.	NIC (50 µM)	Rh123 (2,6 µM)	15 minutos (NIC ou compostos em estudo) + 4 horas com Rh123	Apenas a diosmina demonstrou aumentar significativamente a acumulação de Rh123	(48)
		DMEM	10% SBF, 1% A.A. Não essenciais; 100 U/mL penicilina; 100 µg/mL estreptomicina	5% CO ₂ ; 37°C;	N.E.	α-asarona; β-asarona	VER (4, 20, 50, 100, 200 µM)	Rh123 (0,26 µM)	40 minutos (Rh123+compostos em estudo) 40 minutos (Rh123) + 60 minutos (compostos em estudo)	Ambos os compostos aumentaram a acumulação de Rh123. β-asarona inibiu melhor o efluxo mediada pela gp-P	(49)

MDCK- MDR1	Acumulação	DMEM	10% SBF; G-418; A.A. Não essenciais;	5% CO ₂ ; 37°C;	48 horas	Periplocimarina	VER (100 µM) CsA (100 µM)	Rh123 (5 µM)	20 minutos (VER ou CsA ou periploci- marina) + 60 minutos com Rh123	Periplocimarina não afetou de forma significativa a acumulação de Rh123	(52)
		DMEM	10% SBF;	5% CO ₂ ; 37°C;	N.E.	(-)-THP; (+)-THP	VER (100 µM)	Rh123 (5 µM)	2 horas (Rh123 + composto em estudo ou VER)	O (+)-THP conseguiu um aumento da acumulação da Rh123 superior ao (-)-THP em concentrações de 100 µM	(53)
	Efluxo	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	6-gingerol; 8- gingerol; 10- gingerol; 6- sogaol; 8-sogaol; 10-sogaol; gingeróis combinados; sogaóis misturados	VER (30 µM) Vinblastina (10 µM)	Rh123 (10 µM)	20 minutos (Rh123) + 90 minutos (composto s em estudo)	À exceção dos controlos positivos, nenhum composto inibiu o efluxo da Rh123	(54)

MCF-7/ADR	Acumulação	DMEM	10% SBF; 100 U/mL penicilina; 100 µg/mL estreptomicina	5% CO ₂ ; 37°C;	N.E.	Silibinina	N.A.	Rh123 (20 µM)	30 minutos com Rh123 na presença ou ausência de silibinina	A silibinina inibe significativamente a gp-P.	(56)
		DMEM	10% SBF; 100 U/mL penicilina; 100 µg/mL estreptomicina	5% CO ₂ ; 37°C;	N.E.	Baicaleína	N.A.	Rh123 (20 µM)	30 minutos com Rh123 na presença ou ausência de baicaleína	A baicaleína aumentou a acumulação intracelular de Rh123 de forma dependente da concentração	(57)
	Acumulação	RPMI-1640	10% SBF; 1% penicilina; 1% estreptomicina	5% CO ₂ ; 37°C;	6 horas	Milbemicina B ₁₄ ; Secomilbemicina D	VER (5 µM)	Rh123 (16 µM)	60 minutos (compostos em estudo) + 60 minutos (compostos em estudo + Rh123)	As milbemicinas aumentaram a acumulação intracelular de Rh123 de forma dependente da concentração	(58)
Efluxo								2 horas (Rh123) + Incubação com compostos em estudo 15, 30, 45, 60 e 90 minutos	As milbemicinas demonstraram conseguir inibir o efluxo de Rh123		

KB-C2	Acumulação	DMEM	10% SBF; 2 µg/mL colchicina	5% CO ₂ ; 37°C;	24 horas	EC; EGC; ECG; EGCG	VER (100 µM)	Rh123 (20 µM)	2 horas com catequinas + 2 horas com Rh123	A ECG e EGCG demonstraram em concentrações de 100 µM um aumento da acumulação intracelular de Rh123	(60)
	Efluxo								2 horas (Rh123) + 10, 30 ou 60 minutos com compostos em estudo	A EGCG demonstrou diminuir o efluxo de Rh123 a partir dos 30 minutos	
HepaRG	Efluxo	Meio Williams' E	10% SBF; 100 U/mL penicilina; 0,58 µM estreptomicina, 5 µg/mL insulina e 50 µM de hemissuccinato de hidrocortisona	5% CO ₂ ; 37°C;	14 dias	N.A.	VER (100 µM)	Rh123 (5,25 µM)	30 minutos com Rh123 + 60 min com VER	O VER demonstrou diminuir o efluxo de Rh123	(40,62)

4. Resultados

4.1. Células Caco-2

Zastre *et al.* (46) veio demonstrar que todos os copolímeros utilizados no seu estudo vieram aumentar a acumulação de Rh123 até determinada concentração, tendo-se verificado a posterior diminuição da acumulação da mesma. Na Figura 3 é possível observar a acumulação de Rh123 com e sem a presença de um inibidor clássico. Observa-se ainda que à medida que se aumenta a concentração do polímero em estudo (Mepeg₁₇-b-PCL₅) aumenta a acumulação de Rh123 até determinada concentração. A partir da concentração de 0,25% a acumulação de Rh123 diminui, provavelmente devido ao facto de estas concentrações serem tóxicas para as células.

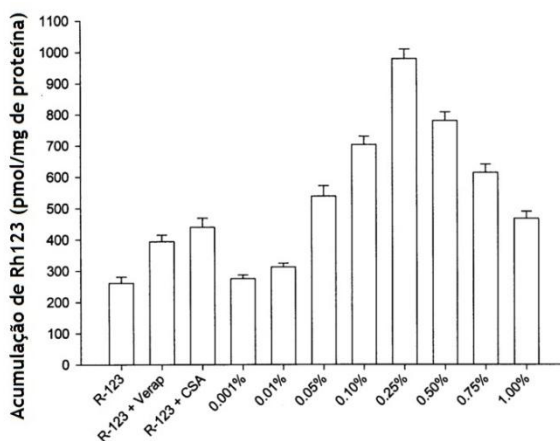


Figura 3 - Estudo de acumulação de Rh123 realizado em células Caco-2. Adaptado de Zastre *et al.* (46).

Os resultados dos estudos de acumulação de Rh123 realizados por Barta *et al.* (47) encontram-se sumariados na Figura 4. Destaca-se o facto de neste estudo, ao contrário do anteriormente exposto, a concentração de VER utilizada ser de 100 μM . Em concentrações de 500 μM os compostos em estudo apresentaram uma inibição da gp-P semelhante à do inibidor clássico (VER), demonstrando assim uma elevada inibição.

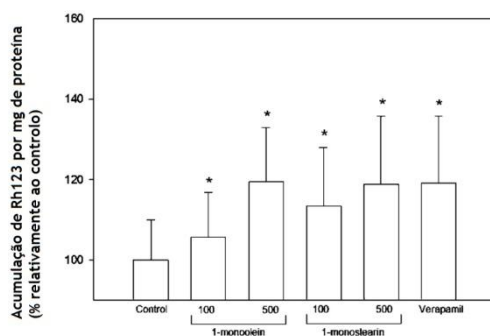


Figura 4 - Estudo de acumulação de Rh123 realizado por Barta e colaboradores em células Caco-2. Adaptado de Barta *et al.* (47).

O estudo realizado por Yoo et al. (48) veio demonstrar que de entre os vários flavonoides estudados, apenas a diosmina demonstrou aumentar significativamente a acumulação intracelular de Rh123 (48) como é possível observar na Figura 5. A acumulação de Rh123 aumentou 494% relativamente ao controlo.

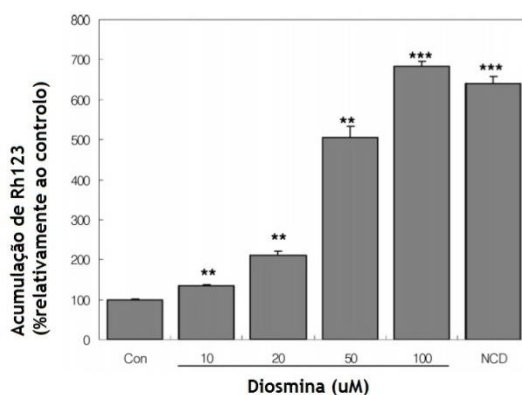


Figura 5 - Estudo de acumulação de Rh123 em células Caco-2 utilizando como controlo a nicardipina. Adaptado de Yoo *et al.* (48).

No estudo realizado por Meng e colaboradores (49) ficou demonstrado que tanto o VER como a α - e β -asarona aumentaram significativamente a acumulação de Rh123 intracelular de forma dependente da concentração, como é possível observar na Figura 6. Quando foram utilizadas baixas concentrações de β -asarona não foram detetados aumentos significativos na acumulação.

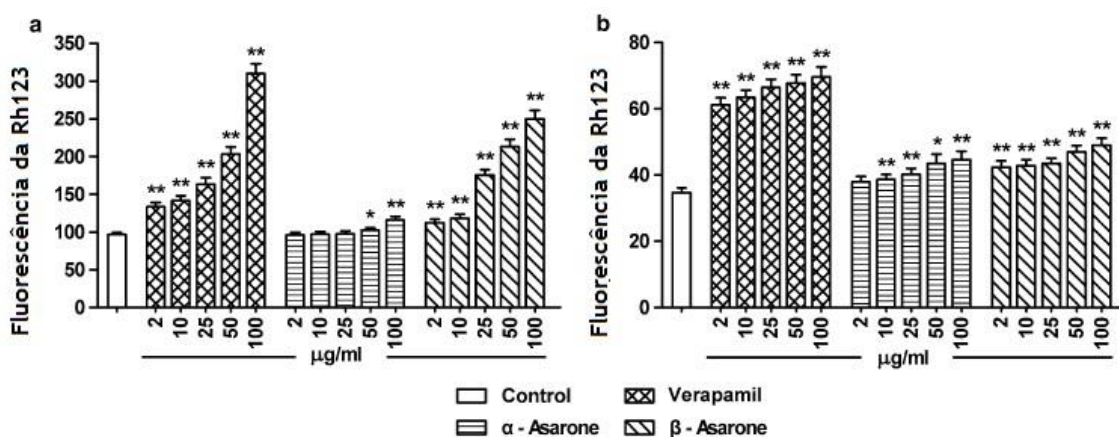


Figura 6 - Estudos de acumulação e efluxo em células Caco-2 utilizando Rh123. a) estudo de acumulação de Rh123. b) estudo de efluxo de Rh123. Adaptado de Meng *et al.* (49).

No que diz respeito aos estudos de efluxo o VER apresentou tal como esperado uma maior inibição do efluxo de Rh123. Ambos os compostos apresentaram uma inibição significativa do efluxo, tendo no entanto a β -asarona demonstrado uma inibição superior (Figura 6).

4.2. Células MDCK-MDR1

De forma a provar que as células transfetadas expressavam de facto os níveis desejados de gp-P, Martey e colaboradores (52) começaram por realizar um estudo no qual compararam a acumulação de Rh123 em células não transfetadas (*wild type*) com as células que possuem o gene humano *MDR1*, como é possível observar na Figura 7.

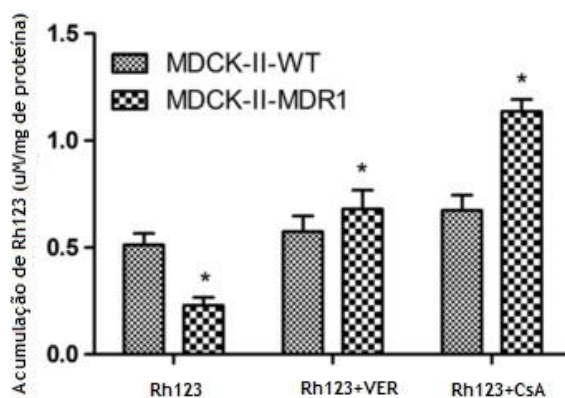


Figura 7 - Estudo de acumulação de Rh123 em células MDCK-WT (*wild type*) e MDCK-MDR1. Adaptado de Martey *et al.* (52).

Verificou-se, tal como esperado, que as células *wild type* devido ao facto de não possuírem gp-P acumularam uma maior quantidade de Rh123 ao contrário das *MDCK-MDR1*. Verificaram ainda diferenças significativas quando utilizaram inibidores clássicos da gp-P como é o caso do VER e da CsA. Neste último caso e devido à inibição da gp-P, a acumulação de Rh123 foi claramente superior.

Após os autores terem verificado que as células *MDCK-MDR1* expressavam os níveis desejados de gp-P, procederam ao estudo de acumulação de Rh123 na presença do composto em estudo (perilócimarina). Os principais resultados obtidos encontram-se sumariados na Figura 8.

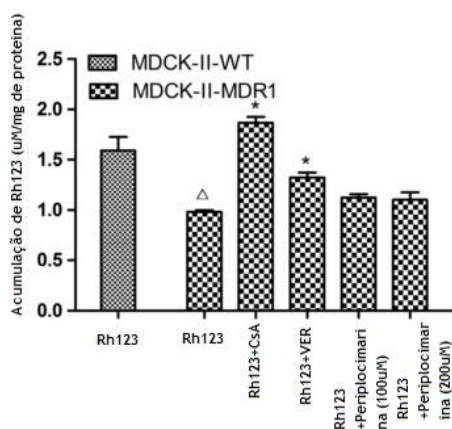


Figura 8 - Estudo de acumulação de Rh123 na presença do composto em estudo em 2 concentrações diferentes. Verapamilo (VER); CsA (Ciclosporina A). Adaptado de Martey *et al.* (52).

Pela análise da Figura 8 é possível verificar que a presença da periplocimarina não afetou de forma significativa a acumulação de Rh123 nas células *MDCK-MDR1*. Desta forma os autores puderam assim concluir que a travessia da barreira-hematoencefálica pela periplocimarina é independente da presença de gp-P (52).

No que diz respeito aos estudos de acumulação de Rh123 realizados por Sun e colaboradores (53), estes encontram-se sumariados na Figura 9.

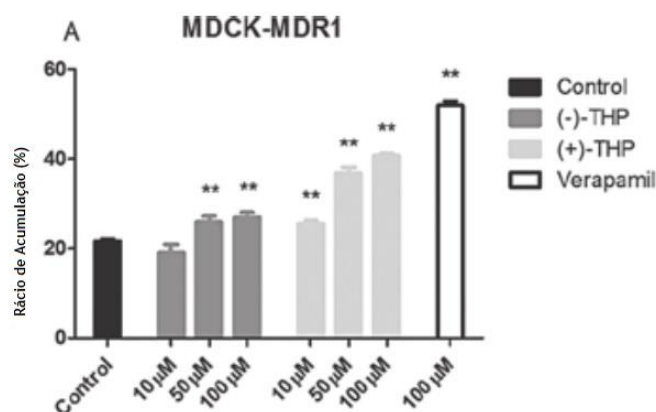


Figura 9 - Efeito dos enantiómeros do THP na acumulação intracelular de Rh123. Adaptado de Sun *et al.* (53).

Neste estudo, o controlo positivo (VER 100 µM) aumentou o rácio de acumulação de Rh123 em cerca de 2,4 vezes indicando a elevada expressão de gp-P nas células *MDCK-MDR1*. Como também se pode verificar na Figura 9 o enantiómero (+)-THP conseguiu um aumento da acumulação da Rh123 superior ao (-)-THP quando em concentrações de 100 µM.

No estudo realizado por Nievergelt *et al.* (54) os autores verificaram que de acordo com a Figura 10 nenhum dos compostos em estudo atuaram como inibidores do efluxo mediado pela gp-P até às concentrações estudadas (30 µM). Pelo contrário os controlos positivos (VER e vinblastina) demonstraram um efeito inibitório do efluxo da gp-P.

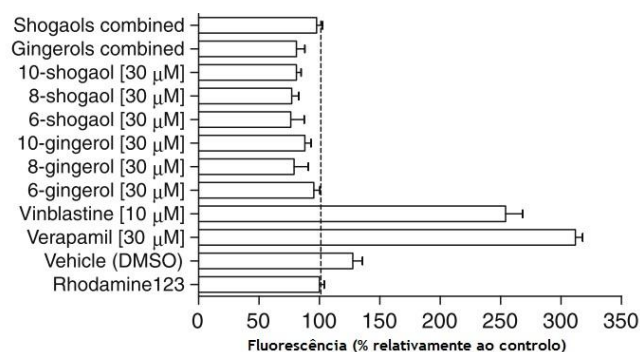


Figura 10 - Efeito dos sogaóis e gingeróis no efluxo de Rh123 em células *MDCK-MDR1*. Adaptado de Nievergelt *et al.* (54).

4.3. Células *MCF-7/ADR*

No sentido de demonstrar a existência de proteínas transportadoras como é o caso da gp-P, os autores Lee *et al.* (56) realizaram estudos de acumulação de Rh123 em células *MCF-7* e em células *MCF-7/ADR*. Tal como esperado, visto as células *MCF-7* não possuírem gp-P, apresentaram uma maior acumulação de Rh123 (56). Como é possível observar na Figura 11, a utilização de silibinina aumentou a acumulação de Rh123 demonstrando uma diferença estatisticamente significativa na concentração de 100 μM , sugerindo assim a inibição de forma significativa da gp-P. Salienta-se o facto de neste estudo não ter sido realizado nenhum teste de acumulação com VER ou qualquer outro inibidor clássico da gp-P.

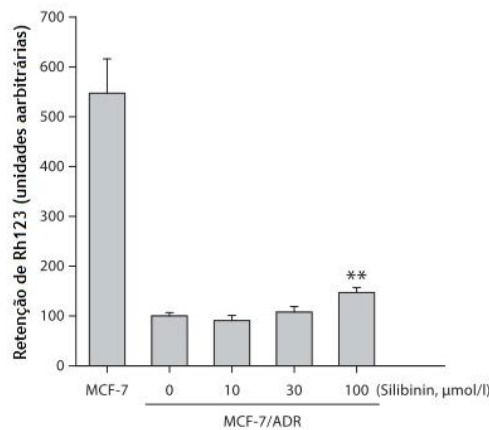


Figura 11 - Efeito da silibinina na acumulação de Rh123 em células *MCF-7* e *MCF-7/ADR*. Adaptado de Lee *et al.* (56).

À semelhança do estudo anterior, também Li e colaboradores (57) pretenderam demonstrar a existência de gp-P nas células *MCF-7/ADR*. Desta forma, estudaram a acumulação de Rh123 em células *MCF-7* e *MCF-7/ADR*. Tal como esperado, a retenção da Rh123 foi claramente superior nas células *MCF-7* visto estas não expressarem gp-P, como é possível observar na Figura 12. Nas células *MCF-7/ADR* foi possível verificar que a baicaleína aumentou a acumulação intracelular de Rh123 de forma dependente da concentração. Desta forma foram obtidas acumulações superiores para o estudo no qual foi utilizada a baicaleína numa concentração de 10 μM , sugerindo assim uma atividade inibitória da baicaleína. À semelhança do que aconteceu no estudo anterior, também neste os autores não utilizaram qualquer tipo de controlo positivo.

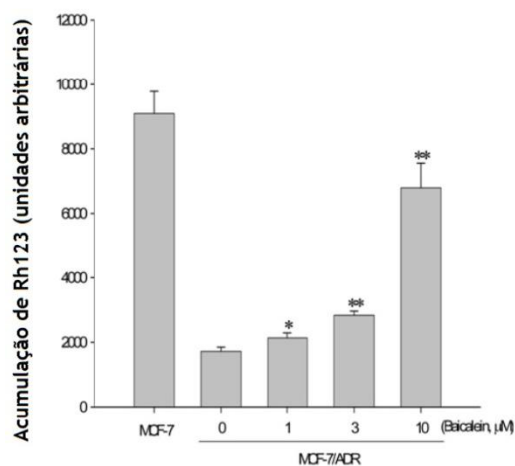


Figura 12 - Efeito da baicaleína na acumulação de Rh123 em células MCF-7 e MCF-7/ADR. Adaptado de Li *et al.* (57).

Os principais resultados obtidos por Gao *et al.* (58) encontram-se sumariados na Figura 13.

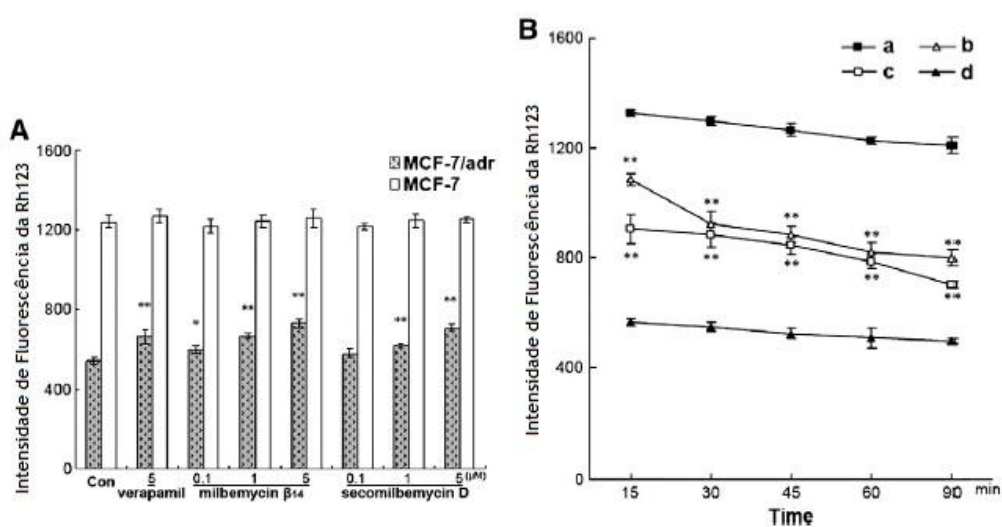


Figura 13 - Estudo do efeito das milbemicinas na acumulação e efluxo da Rh123 em células MCF-7/ADR. A) estudos de acumulação de Rh123. B) estudos de efluxo da Rh123. a) células MCF-7 não tratadas; b) células MCF-7/ADR incubadas com 5μM de milbemycin β₁₄; c) células MCF-7/ADR tratadas com secomilbemycin D; d) células MCF-7/ADR não tratadas. Adaptado de Gao *et al.* (58) .

Tal como é possível verificar na Figura 13, as milbemicinas em estudo provocaram um aumento na acumulação da Rh123 de forma dependente da concentração. No que diz respeito aos estudos de efluxo, a presença da milbemycin β₁₄ diminuiu de forma significativa o efluxo da Rh123 em células MCF-7/ADR.

4.4. Células KB-C2

No estudo realizado por Kitagawa e colaboradores (60) foi testado o efeito de várias catequinas do chá na inibição da gp-P.

Como é possível verificar na Figura 14 a ECG e EGCG demonstraram em concentrações de 100 μM um aumento da acumulação intracelular de Rh123 estatisticamente significativo. A EGCG apresentou um efeito inibitório superior ao do verapamilo. Assim estas catequinas poderão ter interesse como moléculas inibidoras da gp-P em casos de multirresistência a fármacos causadas pela sobre expressão de gp-P.

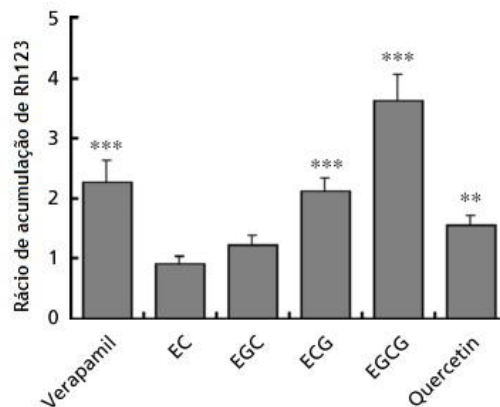


Figura 14 - Efeitos das catequinas do chá, verapamilo e quercitina na acumulação de Rh123 em células KB-C2. Adaptado de Kitagawa *et al.* (60).

Relativamente ao estudo de efluxo elaborado por Kitagawa e colaboradores (60) os resultados encontram-se sumariados na Figura 15.

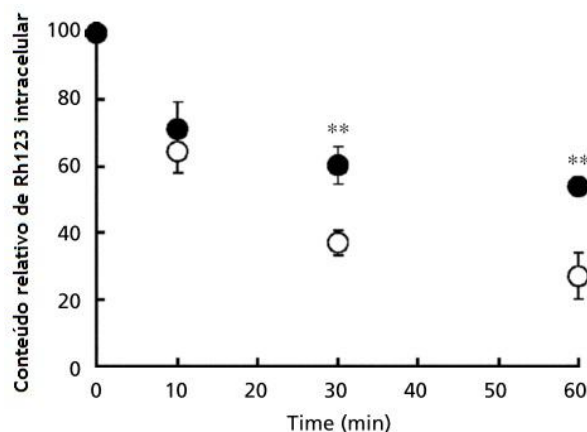


Figura 15 - Estudo de efluxo da Rh123 na presença e na ausência da EGCG 100 μM . ●) Presença da EGCG; ○) ausência de EGCG. Adaptado de Kitagawa *et al.* (60).

4.5. Células HepaRG

O estudo realizado por Le Vee *et al.* (62) veio comprovar a existência da gp-P nesta linha celular, pois a utilização de um inibidor clássico demonstrou atividade inibitória. Os principais resultados obtidos pelo autor encontram-se resumidos na Figura 16.

Os resultados encontram-se expressos em percentagem de efluxo de Rh123 sensível ao VER, ou seja, aos valores de fluorescência da Rh123 retida pelo VER é subtraído o valor da fluorescência da retenção de Rh123 na ausência de inibidor.

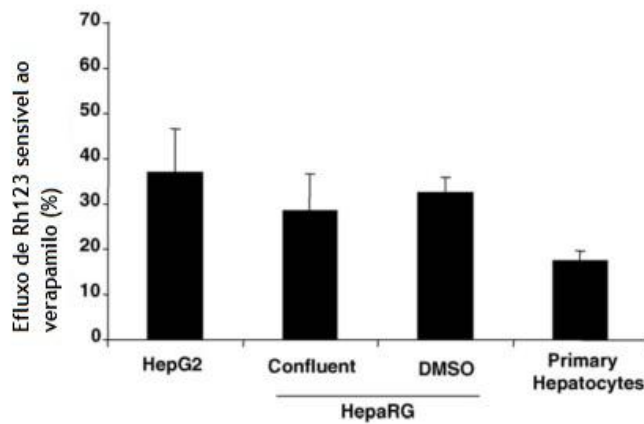


Figura 16 - Estudos de efluxo de Rh123 em células HepG2, HepaRG confluentes, HepaRG diferenciadas e hepatócitos primários. Adaptado de Le Vee *et al.* (62).

5. Discussão

No que diz respeito ao desenvolvimento de novos fármacos, tem-se assistido nos últimos anos a um aumento da importância concedida aos transportadores membranares existentes quer no epitélio do intestino, no fígado, rins e também na barreira hemato-encefálica (20). Este aumento de importância deveu-se particularmente ao facto de se terem verificado alterações farmacocinéticas devido à coadministração de fármacos indutores ou inibidores do mesmo transportador (63). Devido a se terem verificado estas alterações farmacocinéticas foram mesmo desenvolvidos documentos com recomendações, metodologias e estratégias a ter na realização de estudos envolvendo transportadores, entre os quais se encontra a gp-P (20,63). Desta forma é de extrema importância a existência de modelos que permitam o estudo do efeito de novas moléculas na ação da gp-P, sendo ainda fundamental que estes modelos permitam a realização de um *screening* precoce durante o desenvolvimento destes novos fármacos.

Entre as possibilidades existentes relativas ao *screening* precoce das moléculas em desenvolvimento, encontram-se os modelos *in silico*, *in vitro*, e *in vivo*.

Apesar dos modelos *in silico* serem os mais fáceis de utilizar devido à rapidez e capacidade de testar inúmeros compostos, o facto dos substratos da gp-P não se encontrarem estruturalmente relacionados torna esta predição difícil de realizar (6,17).

Desta forma, os modelos *in vitro* utilizando linhas celulares são os mais frequentemente utilizados no que diz respeito à seleção de candidatos a fármacos uma vez que estes permitem gerar dados sem grandes custos (6). Após a deteção das moléculas promissoras, são utilizados os ensaios *in vivo* (6).

Conforme demonstrado ao longo da presente análise e pela pesquisa bibliográfica realizada, são inúmeras as linhas celulares passíveis de serem utilizadas em estudos de inibição da gp-P. De entre as linhas celulares que expressam gp-P na sua superfície foram selecionadas para esta comparação as células *Caco-2*, *MDCK-MDR1*, *MCF-7/ADR*, *KB-C2* e *HepaRG*. Apesar de terem sido obtidos resultados concretos positivos em cada um dos estudos analisados, cada linha celular apresenta algumas desvantagens que são analisadas seguidamente.

No que diz respeito às células *Caco-2*, foram analisados vários estudos (46,47,58) tendo-se obtido em todos eles inibições significativas da gp-P. No estudo realizado por Zastre *et al.* (46) estes demonstraram que um dos polímeros utilizados conseguiu uma acumulação de Rh123 muito superior quando comparada à acumulação obtida utilizando um inibidor clássico da gp-P. Barta *et al.* (47) demonstraram que a acumulação de Rh123 com os dois compostos em estudo em concentrações de 500 μM foi semelhante àquela obtida pelo VER. No estudo realizado por Meng e colaboradores (49) tanto o VER como a α - e β -asarona aumentaram

significativamente a acumulação de Rh123 intracelular. Ambos os compostos apresentaram uma inibição significativa do efluxo de Rh123.

Como descrito na literatura, apesar de as células Caco-2 terem além de elevados níveis de gp-P à superfície celular apresentam algumas desvantagens como se observou pela análise dos estudos anteriormente referidos. Entre estas desvantagens encontra-se o facto de demorarem bastante tempo a atingir a confluência exigida pelos estudos (cerca de 21 dias), terem de ser utilizadas entre as passagens 25-45 e o facto de ser uma linha celular bastante fastidiosa.

Relativamente às células *MDCK*, células de rim canino, estas não possuem intrinsecamente o gene que expressa a gp-P à superfície celular. Desta forma estas células foram transfectadas obtendo-se uma nova linha celular, as células *MDCK-MDR1*. No que diz respeito aos estudos analisados (52-54) utilizando estas células, as mesmas demonstraram também expressar elevadas quantidades de gp-P. Martey *et al.* (52) no estudo realizado pretenderam demonstrar o efeito da periplocimarina na acumulação de Rh123. Os autores verificaram que o composto em estudo não afetou de forma significativa a acumulação de Rh123. Pelo contrário, no estudo realizado por Sun *et al.* (53) ambos os enantiómeros conseguiram aumentar a acumulação de Rh123, sendo que o (+)-THP conseguiu um aumento superior relativamente ao enantiómero levógiro. Nievergelt *et al.* (54) realizaram um estudo da inibição do efluxo da Rh123, não tendo os compostos em estudo demonstrado uma inibição significativa do efluxo. Os autores não especificaram as condições de cultura assim como tempo até as células atingirem a confluência.

As células *MDCK-MDR1* apresentaram nos estudos analisados algumas vantagens relativamente às células *Caco-2*, nomeadamente um menor tempo para atingir a confluência desejada para a realização dos estudos de inibição assim como uma menor duração dos estudos realizados, existindo desta forma a possibilidade de agilizar os ensaios. Apesar destas células serem mais rápidas a atingir a confluência e permitirem portanto agilizar os estudos, estes são estudos relativamente morosos de realizar.

No que diz respeito às células *MCF-7/ADR* foram também analisados dois estudos (56,57) relativos à acumulação de Rh123 e um estudo de acumulação e efluxo (58). Os autores dos estudos de acumulação começaram por comparar a acumulação em células *MCF-7* (que não expressam gp-P) com as células *MCF-7/ADR*. Tal como esperado as células *MCF-7*, devido ao facto de não expressarem gp-P apresentaram uma acumulação de Rh123 bastante superior. No estudo realizado por Lee *et al.* (56) a silibinina demonstrou aumentar a acumulação de Rh123 significativamente em concentrações de 100 µM. Por sua vez, Li e colaboradores (57) demonstraram também que a baicaleína aumentou significativamente a acumulação de Rh123. No estudo realizado por Gao *et al.* (58) os compostos demonstraram aumentar a acumulação de Rh123 e diminuir o efluxo da mesma nas células *MCF-7/ADR*.

Relativamente às linhas celulares anteriormente analisadas, as células *MCF-7/ADR* apresentaram algumas desvantagens, nomeadamente o facto de aquando da realização dos estudos necessitar de uma pré-incubação de 18 horas em meio de cultura sem soro assim como uma pré-incubação 90 minutos em meio de Hanks. Estas pré-incubações vêm desta forma tornar os ensaios a realizar mais morosos.

No que concerne às células *KB-C2* foi analisado um estudo realizado por Kitagawa e colaboradores (60). Neste estudo os autores pretenderam demonstrar o efeito inibitório da gp-P de quatro catequinas do chá. Os autores verificaram que a ECG e a EGCG tinham um efeito inibitório significativo sobre a gp-P devido ao facto de ter aumentado a acumulação intracelular da Rh123. Além disso, a EGCG demonstrou também uma diminuição no efluxo da Rh123.

Finalmente no que diz respeito às células *HepaRG* foram analisados os dois únicos artigos existentes que demonstram a existência de gp-P nesta linha celular. Aquando da utilização de VER, um inibidor clássico da gp-P, verificou-se uma diminuição no efluxo de Rh123, sendo esta inibição semelhante nas células diferenciadas e não diferenciadas. O facto de esta inibição ter sido idêntica nas células não diferenciadas e diferenciadas é um ponto fulcral na utilização destas células. Visto não ser necessário a diferenciação com dimetilsulfóxido (DMSO) durante cerca de 15 dias; a utilização desta linha celular torna-se uma mais-valia nos estudos de inibição da gp-P uma vez que existe a possibilidade de tornar estes estudos mais céleres.

As principais enzimas metabolizadoras no ser humano, a família do CYP450, são uma das principais fontes de variabilidade farmacocinética (64). Além das enzimas responsáveis pelo metabolismo, também os transportadores de efluxo, como é o caso da gp-P, constituem uma fonte de variabilidade importante (64). Esta variabilidade farmacocinética causada pelas variações nas enzimas CYP450 e na gp-P podem resultar em algumas consequências toxicológicas (64). Nos estudos de *screening in vitro*, tanto a contribuição da gp-P como das isoenzimas do CYP450 na disposição de fármacos são realizados de forma separada, não tendo assim em conta a contribuição sinérgica que esta interação pode ter devido à semelhança estrutural entre os substratos (64,65).

Surgiu desta forma um grupo de investigadores que utilizando células *MDCK* pretenderam aliar o seu potencial de expressar gp-P à superfície com as potencialidades a nível de metabolismo (65). Desta forma, Kwatra e colaboradores (65) transfetaram as células *MDCK* com o gene *MDR1* assim como com o gene da isoenzima CYP3A4 para que as células expressassem ambas as proteínas.

De acordo com o presente estudo e tendo em conta o disposto anteriormente apenas as células *MDCK-MDR1* (após transfeção com os genes do CYP3A4) e as *HepaRG* seriam os modelos de escolha para a realização de *screening* de compostos, uma vez que expressam

tanto a gp-P à superfície membranar como expressam as enzimas envolvidas no processo de metabolismo.

Apesar das células *Caco-2* serem elegíveis para este tipo de estudos, esta linha celular apresentam algumas desvantagens como o facto de demorarem cerca de 21 dias para crescerem assim como a expressão constitutiva da gp-P e enzimas do CYP3A4 ser baixa (65). Devido ao facto de as células *MDCK-MDR1* necessitarem de uma transfecção com o gene do CYP3A4, este é um procedimento mais complexo (65). No que diz respeito às células *HepaRG*, o facto de se ter demonstrado a existência de gp-P à superfície membranar (61) e por esta linha celular expressar várias isoenzimas da família do CYP450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A) dispensa estes procedimentos laboriosos podendo assim tratar-se de um modelo celular *in vitro* importante para *screening* de novos compostos candidatos a fármacos.

6. Conclusões

O presente trabalho teve como principal objetivo analisar e comparar as células *HepaRG* com as tradicionalmente utilizadas em estudos envolvendo a gp-P, nomeadamente as células *Caco-2*, células *MDCK-MDR1*, *MCF-7/ADR* e *KB-C2*.

Após a realização de uma pesquisa bibliográfica analisaram-se as diferentes condições de cultura para cada linha celular no sentido de perceber qual o tipo de células mais adequado à realização de estudos envolvendo a inibição da gp-P. Analisando em detalhe os estudos realizados por alguns autores verificou-se que a gp-P se encontrava expressa em todas as linhas analisadas.

Tendo em conta a importância da realização de estudos de *screening in vitro* de compostos no que diz respeito ao metabolismo e efluxo mediado pela gp-P, ficou demonstrada a importância da existência de modelos celulares que permitam realizar uma análise simultânea. Após análise de todas as condições apresentadas pelos vários autores para a realização dos estudos descritos, conclui-se que são as *HepaRG* as células mais promissoras neste sentido. Devido ao facto de expressarem as principais enzimas metabólicas e de expressarem gp-P à sua superfície estas células são altamente promissoras para a realização destes estudos.

Durante a realização deste trabalho teórico, tive também a possibilidade de ter um contacto laboratorial com esta linha celular (*HepaRG*). Além de ter assistido à realização de alguns estudos de inibição utilizando a Rh123 e VER, tive também a oportunidade de realizar autonomamente meios de cultura, mudança de meio de cultura às células, tripsinização, entre outras atividades básicas na cultura de células, mas que me ajudaram a ter um contacto próximo com trabalho de investigação. Foi também este contacto prático com esta linha celular que me permitiu verificar que esta é uma linha celular de fácil cultivo, fácil manuseamento e fácil proliferação.

7. Referências

1. Ni L-N, Li J-Y, Miao K-R, Qiao C, Zhang S-J, Qiu H-R, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms correlate with imatinib response in chronic myeloid leukemia. *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2011 Mar;28(1):265-9.
2. Melchior DL, Sharom FJ, Evers R, Wright GE, Chu JWK, Wright SE, et al. Determining P-glycoprotein-drug interactions: evaluation of reconstituted P-glycoprotein in a liposomal system and LLC-MDR1 polarized cell monolayers. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. Elsevier Inc.; 2012 Mar;65(2):64-74.
3. Eckford PDW, Sharom FJ. ABC efflux pump-based resistance to chemotherapy drugs. *Chemical reviews*. 2009 Jul;109(7):2989-3011.
4. Jin MS, Oldham ML, Zhang Q, Chen J. Crystal structure of the multidrug transporter P-glycoprotein from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. Nature Publishing Group; 2012 Oct 25;490(7421):566-9.
5. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et biophysica acta*. 1976 Nov 11;455(1):152-62.
6. Fortuna A, Alves G, Falcão A. In vitro and In vivo Relevance of the P-glycoprotein Probe Substrates in Drug Discovery and Development: Focus on Rhodamine 123, Digoxin and Talinolol. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2011;01(02):1-23.
7. Hennessy M, Spiers JP. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2007 Jan;55(1):1-15.
8. Del Amo EM, Heikkinen AT, Mönkkönen J. In vitro-in vivo correlation in P-glycoprotein mediated transport in intestinal absorption. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2009 Feb 15;36(2-3):200-11.
9. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Advanced drug delivery reviews*. Elsevier B.V.; 2012 Jul;64(10):930-42.
10. Herédi-Szabó K, Palm JE, Andersson TB, Pál Á, Méhn D, Fekete Z, et al. A P-gp vesicular transport inhibition assay - optimization and validation for drug-drug interaction testing. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2013 Jul 16;49(4):773-81.
11. Agarwal S, Uchida Y, Mittapalli RK, Sane R, Terasaki T, Elmquist WF. Quantitative proteomics of transporter expression in brain capillary endothelial cells isolated from P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (Bcrp), and P-gp/Bcrp knockout mice. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2012 Jun;40(6):1164-9.
12. Roger E, Lagarce F, Garcion E, Benoit J-P. Reciprocal competition between lipid nanocapsules and P-gp for paclitaxel transport across Caco-2 cells. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2010 Aug 11;40(5):422-9.
13. Nobili S, Landini I, Mazzei T, Mini E. Overcoming tumor multidrug resistance using drugs able to evade P-glycoprotein or to exploit its expression. *Medicinal research reviews*. 2012 Nov;32(6):1220-62.

14. Patel NR, Rathi A, Mongayt D, Torchilin VP. Reversal of multidrug resistance by co-delivery of tariquidar (XR9576) and paclitaxel using long-circulating liposomes. *International journal of pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2011 Sep 15;416(1):296-9.
15. Hu Y-F, Qiu W, Liu Z-Q, Zhu L-J, Liu Z-Q, Tu J-H, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006 Nov;33(11):1093-8.
16. Varma MVS, Ashokraj Y, Dey CS, Panchagnula R. P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2003 Oct;48(4):347-59.
17. Bansal T, Jaggi M, Khar RK, Talegaonkar S. Emerging significance of flavonoids as P-glycoprotein inhibitors in cancer chemotherapy. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2009 Jan;12(1):46-78.
18. Ambudkar S V, Dey S, Hrycyna C a, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1999 Jan;39:361-98.
19. Constantinides PP, Wasan KM. Lipid formulation strategies for enhancing intestinal transport and absorption of P-glycoprotein (P-gp) substrate drugs: in vitro/in vivo case studies. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2007 Feb;96(2):235-48.
20. Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. *Nature reviews. Drug discovery*. 2010 Mar;9(3):215-36.
21. Liang Z, Wu H, Xia J, Li Y, Zhang Y, Huang K, et al. Involvement of miR-326 in chemotherapy resistance of breast cancer through modulating expression of multidrug resistance-associated protein 1. *Biochemical pharmacology*. 2010 Mar 15;79(6):817-24.
22. Chen M, Huang S-L, Zhang X-Q, Zhang B, Zhu H, Yang VW, et al. Reversal effects of pantoprazole on multidrug resistance in human gastric adenocarcinoma cells by down-regulating the V-ATPases/mTOR/HIF-1 α /P-gp and MRP1 signaling pathway in vitro and in vivo. *Journal of cellular biochemistry*. 2012 Jul;113(7):2474-87.
23. Zinzi L, Capparelli E, Cantore M, Contino M, Leopoldo M, Colabufo NA. Small and Innovative Molecules as New Strategy to Revert MDR. *Frontiers in oncology*. 2014 Jan;4(January):2.
24. Tripathi RC, Pandey SK, Kar K, Dikshit M, Saxena a K. Synthesis and SAR studies of 1-substituted-n-(4-alkoxycarbonylpiperidin-1-yl)alkanes as potent antiarrhythmic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 1999 Sep 20;9(18):2693-8.
25. Dönmez Y, Akhmetova L, İşeri ÖD, Kars MD, Gündüz U. Effect of MDR modulators verapamil and promethazine on gene expression levels of MDR1 and MRP1 in doxorubicin-resistant MCF-7 cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011 Apr;67(4):823-8.
26. Srivastava A, Waterhouse D, Ardrey A, Ward SA. Quantification of rifampicin in human plasma and cerebrospinal fluid by a highly sensitive and rapid liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. Elsevier B.V.; 2012 Nov;70:523-8.
27. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, Von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *The Journal of clinical investigation*. 1999 Jul;104(2):147-53.

28. Sandström R, Lennernäs H. Repeated oral rifampicin decreases the jejunal permeability of R/S-verapamil in rats. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1999 Aug;27(8):951-5.
29. Mariappan TT, Singh S. Evidence of efflux-mediated and saturable absorption of rifampicin in rat intestine using the ligated loop and everted gut sac techniques. *Molecular pharmaceutics*. 2004;1(5):363-7.
30. Dolgih E, Jacobson MP. Predicting efflux ratios and blood-brain barrier penetration from chemical structure: combining passive permeability with active efflux by P-glycoprotein. *ACS chemical neuroscience*. 2013 Feb 20;4(2):361-7.
31. Van der Sandt IC, Blom-Rosemalen MC, De Boer a G, Breimer DD. Specificity of doxorubicin versus rhodamine-123 in assessing P-glycoprotein functionality in the LLC-PK1, LLC-PK1:MDR1 and Caco-2 cell lines. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2000 Sep;11(3):207-14.
32. Anderle P, Niederer E, Rubas W, Hilgendorf C, Spahn-Langguth H, Wunderli-Allenspach H, et al. P-Glycoprotein (P-gp) mediated efflux in Caco-2 cell monolayers: the influence of culturing conditions and drug exposure on P-gp expression levels. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1998 Jun;87(6):757-62.
33. Wilhelm I, Fazakas C, Krizbai I a. In vitro models of the blood-brain barrier. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2011 Jan;71(1):113-28.
34. Spitz DR, Sim JE, Ridnour L a, Galoforo SS, Lee YJ. Glucose deprivation-induced oxidative stress in human tumor cells. A fundamental defect in metabolism? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000 Jan;899:349-62.
35. Yoshimura a, Kuwazuru Y, Sumizawa T, Ikeda S, Ichikawa M, Usagawa T, et al. Biosynthesis, processing and half-life of P-glycoprotein in a human multidrug-resistant KB cell. *Biochimica et biophysica acta*. 1989 Sep 15;992(3):307-14.
36. Anthérieu S, Chesné C, Li R, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Optimization of the HepaRG cell model for drug metabolism and toxicity studies. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2012 Dec;26(8):1278-85.
37. Anthérieu S, Chesné C, Li R, Camus S, Lahoz A, Picazo L, et al. Stable expression, activity, and inducibility of cytochromes P450 in differentiated HepaRG cells. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010 Mar;38(3):516-25.
38. Szabo M, Veres Z, Baranyai Z, Jakab F, Jemnitz K. Comparison of human hepatoma HepaRG cells with human and rat hepatocytes in uptake transport assays in order to predict a risk of drug induced hepatotoxicity. *PLoS one*. 2013 Jan;8(3):e59432.
39. Hart SN, Li Y, Nakamoto K, Subileau E, Steen D, Zhong X. A comparison of whole genome gene expression profiles of HepaRG cells and HepG2 cells to primary human hepatocytes and human liver tissues. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010 Jun;38(6):988-94.
40. Le Vee M, Noel G, Jouan E, Stieger B, Fardel O. Polarized expression of drug transporters in differentiated human hepatoma HepaRG cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. Elsevier Ltd; 2013 Sep;27(6):1979-86.
41. Jennen DGJ, Magkoufopoulou C, Ketelslegers HB, Van Herwijnen MHM, Kleinjans JCS, Van Delft JHM. Comparison of HepG2 and HepaRG by whole-genome gene expression analysis for the purpose of chemical hazard identification. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2010 May;115(1):66-79.

42. Kanebratt KP, Andersson TB. Evaluation of HepaRG cells as an in vitro model for human drug metabolism studies. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2008 Jul;36(7):1444-52.
43. Guillouzo A, Corlu A, Aninat C, Glaise D, Morel F, Guguen-Guillouzo C. The human hepatoma HepaRG cells: a highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics. *Chemico-biological interactions*. 2007 May 20;168(1):66-73.
44. Sevin E, Dehouck L, Fabulas-da Costa a, Cecchelli R, Dehouck MP, Lundquist S, et al. Accelerated Caco-2 cell permeability model for drug discovery. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. Elsevier Inc.; 2013;68(3):334-9.
45. Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1991 Mar;175(3):880-5.
46. Zastre J, Jackson J, Bajwa M, Liggins R, Iqbal F, Burt H. Enhanced cellular accumulation of a P-glycoprotein substrate, rhodamine-123, by Caco-2 cells using low molecular weight methoxypolyethylene glycol-block-polycaprolactone diblock copolymers. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* 2002 Nov;54(3):299-309.
47. Barta CA, Sachs-Barrable K, Feng F, Wasan KM. Effects of monoglycerides on P-glycoprotein: modulation of the activity and expression in Caco-2 cell monolayers. *Molecular pharmaceuticals*. 2008;5(5):863-75.
48. Yoo HH, Lee M, Chung HJ, Lee SK, Kim D-H. Effects of diosmin, a flavonoid glycoside in citrus fruits, on P-glycoprotein-mediated drug efflux in human intestinal Caco-2 cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007 Sep 5;55(18):7620-5.
49. Meng X, Liao S, Wang X, Wang S, Zhao X, Jia P, et al. Reversing P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in vitro by α -asarone and β -asarone, bioactive cis-trans isomers from *Acorus tatarinowii*. *Biotechnology letters*. 2014 Apr;36(4):685-91.
50. Irvine JD, Takahashi L, Lockhart K, Cheong J, Tolan JW, Selick HE, et al. MDCK (Madin-Darby canine kidney) cells: A tool for membrane permeability screening. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1999 Jan;88(1):28-33.
51. Tang F, Horie K, Borchardt RT. Are MDCK cells transfected with the human MDR1 gene a good model of the human intestinal mucosa? *Pharmaceutical research*. 2002 Jun;19(6):765-72.
52. Martey ONK, He X, Xing H, Deng F, Feng S, Li C, et al. Periplocymarin is a potential natural compound for drug development: highly permeable with absence of P-glycoprotein efflux and cytochrome P450 inhibitions. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2014 May;35(4):195-206.
53. Sun S, Chen Z, Li L, Sun D, Tian Y, Pan H, et al. The two enantiomers of tetrahydropalmatine are inhibitors of P-gp, but not inhibitors of MRP1 or BCRP. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2012 Dec;42(12):1197-205.
54. Nievergelt A, Huonker P, Schoop R, Altmann K-H, Gertsch J. Identification of serotonin 5-HT_{1A} receptor partial agonists in ginger. *Biorganic & medicinal chemistry*. Elsevier Ltd; 2010 May 1;18(9):3345-51.
55. Liscovitch M, Ravid D. A case study in misidentification of cancer cell lines: MCF-7/AdrR cells (re-designated NCI/ADR-RES) are derived from OVCAR-8 human ovarian carcinoma cells. *Cancer letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2007 Jan 8;245(1-2):350-2.

56. Lee C-K, Choi J-S. Effects of silibinin, inhibitor of CYP3A4 and P-glycoprotein in vitro, on the pharmacokinetics of paclitaxel after oral and intravenous administration in rats. *Pharmacology*. 2010 Jan;85(6):350-6.
57. Li C, Kim M, Choi H, Choi J. Effects of baicalein on the pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats: possible role of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by baicalein. *Archives of pharmacol research*. 2011 Nov;34(11):1965-72.
58. Gao A, Liang H, Wang X, Zhang X, Jing M, Zhang J, et al. Reversal effects of two new milbemycin compounds on multidrug resistance in MCF-7/adr cells in vitro. *European journal of pharmacology*. Elsevier B.V.; 2011 Jun 1;659(2-3):108-13.
59. Ueda K, Clark DP, Chen CJ, Roninson IB, Gottesman MM, Pastan I. The human multidrug resistance (mdr1) gene. cDNA cloning and transcription initiation. *The Journal of biological chemistry*. 1987 Jan 15;262(2):505-8.
60. Kitagawa S, Nabekura T, Kamiyama S. Inhibition of P-glycoprotein function by tea catechins in KB-C2 cells. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2004 Aug;56(8):1001-5.
61. Le Vee M, Jigorel E, Glaise D, Gripon P, Guguen-Guillouzo C, Fardel O. Functional expression of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporters in the differentiated human hepatoma HepaRG cell line. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2006 May;28(1-2):109-17.
62. Le Vee M, Jigorel E, Glaise D, Gripon P, Guguen-Guillouzo C, Fardel O. Functional expression of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporters in the differentiated human hepatoma HepaRG cell line. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2006 May;28(1-2):109-17.
63. Zhang L, Reynolds KS, Zhao P, Huang S-M. Drug interactions evaluation: an integrated part of risk assessment of therapeutics. *Toxicology and applied pharmacology*. Elsevier B.V.; 2010 Mar 1;243(2):134-45.
64. Bosilkovska M, Déglon J, Samer C, Walder B, Desmeules J, Staub C, et al. Simultaneous LC-MS/MS quantification of P-glycoprotein and cytochrome P450 probe substrates and their metabolites in DBS and plasma. *Bioanalysis*. 2014 Jan;6(2):151-64.
65. Kwatra D, Budda B, Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Pal D, Mitra AK. Transfected MDCK cell line with enhanced expression of CYP3A4 and P-glycoprotein as a model to study their role in drug transport and metabolism. *Molecular pharmaceutics*. 2012 Jul 2;9(7):1877-86.

Capítulo II - Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária - Farmácia São João, S.A. (Covilhã)

1. Introdução

Após todo o árduo e trabalhoso percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Universidade da Beira Interior realizado nos últimos 5 anos, chegou a altura de realizar aquele que, sem desprezar todos os conhecimentos anteriormente obtidos, considerei o mais importante momento de aprendizagem do MICF. Não só pela vertente prática da Unidade Curricular Estágio mas também pela aplicação da vertente humanística existente em cada um de nós, foi possível pôr em prática de forma integrada todas as competências adquiridas.

Foi possível constatar durante o estágio que os farmacêuticos são vistos pela população como um profissional de saúde em quem confiam cada vez mais, e muitas das vezes são os primeiros profissionais a ser procurados quando surge algum problema de saúde ou necessidade de aconselhamento. Desta forma o farmacêutico, profissional de saúde respeitado, deve ter sentido de responsabilidade e estar à altura da confiança depositada pelos utentes.

O estágio curricular na vertente de farmácia comunitária foi realizado durante o período de 3 de fevereiro a 25 de abril de 2014 na Farmácia São João S.A., doravante designada FSJ. A FSJ situa na Rua Marquês d'Ávila e Bolama - Covilhã, fazendo parte de um grupo que possui outra farmácia (Farmácia Viriato) na cidade de Viseu. O sentido de responsabilidade, entrega e competência da equipa que trabalha nesta farmácia permitiram que este estágio se transformasse num pilar da minha aprendizagem enquanto futuro farmacêutico.

2. Organização da Farmácia

Como acontece noutros estabelecimentos de saúde, a Farmácia Comunitária além da rigorosa legislação que regula o setor necessita também de possuir uma boa organização para que a atividade que esta exerce esteja ao nível das exigências dos utentes, proporcionando o melhor serviço possível à comunidade. Devido à evolução observada no que diz respeito ao conceito de farmácia comunitária, esta passou de um espaço onde apenas eram preparados os medicamentos e produtos de saúde para um espaço de saúde onde é possível obter o melhor aconselhamento e serviços, sendo sempre o doente o foco principal. Desta forma a farmácia

comunitária deve-se apresentar organizada não só no que diz respeito a espaços e equipamentos como também ao nível de fontes de informação e recursos humanos.

2.1. Recursos Humanos

A FSJ prima pela qualidade do serviço prestado e de forma a conseguir manter o elevado padrão de qualidade a que acostumou os seus utentes conta com uma equipa de 6 pessoas que trabalha diariamente no sentido de atingir os objetivos propostos.

O Dr. Nuno Tiago Sardinha é o proprietário da FSJ e da Farmácia Viriato em Viseu pelo que não está presente todos os dias, fazendo no entanto visitas regulares. A direção técnica da farmácia é assegurada pela Dr.^a Dina Esteves que lidera a equipa constituída pelo Dr. João Matias (Farmacêutico Adjunto), Dr.^a. Dora Albino (Farmacêutica), Cátia Pereira (Técnica de Farmácia) e Cláudia Ferreira (Técnica de Farmácia em Estágio Profissional). Para além destes elementos que são a imagem da FSJ, a equipa é ainda constituída pela D. Telma Meruje responsável pela limpeza da farmácia.

Para além dos colaboradores enunciados anteriormente, realizam ainda por marcação na farmácia consultas de podologia a Dr.^a Rita Moega e consultas de nutrição a Dr.^a Patrícia Gabriel.

2.2. Localização da farmácia

Como já referido anteriormente a FSJ localiza-se na Covilhã, na união de freguesias Covilhã-Canhoso, bairro da Nossa Senhora da Conceição, Rua Marquês d'Ávila e Bolama. A farmácia encontra-se localizada numa zona antiga da cidade da Covilhã, habitando nesta mesma zona uma população maioritariamente envelhecida. Devido a este facto, a maioria dos utentes da FSJ são idosos e com inúmeras patologias crónicas requerendo portanto uma atenção redobrada no que diz respeito à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas. Os utentes anteriormente referidos são responsáveis pela maioria dos atendimentos realizados. Não obstante, a FSJ conta ainda com muitos utentes passantes jovens devido à sua relativa proximidade com a Universidade da Beira Interior. Devido a esta heterogeneidade de utentes foi possível durante o período de estágio contactar com inúmeras situações que puseram à prova todos os conhecimentos adquiridos durante o MICF podendo por ainda em prática as várias ferramentas de seguimento farmacoterapêutico existentes.

2.3. Horário de Funcionamento

A FSJ encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira com um horário ininterrupto das 9 horas às 20 horas, não encerrando para almoço. Aos sábados de manhã a farmácia encontra-se aberta das 9 horas às 13 horas. A cidade da Covilhã conta com oito farmácias, que integram um sistema rotativo que define qual a farmácia que se encontra de serviço. Desta forma, a FSJ encontra-se de serviço com uma periodicidade de 8 dias, encontrando-se nestes

dias a funcionar durante um período de 24 horas. Este horário de funcionamento assim como o calendário das farmácias de serviço encontra-se afixado na porta de entrada em local visível. Nos dias de serviço, a farmácia encontra-se com um período de abertura de portas alargado, estando assim aberta ao público desde as 9 horas até às 23 horas. Por questões de segurança, a partir das 23 horas a farmácia fecha as portas, sendo os atendimentos noturnos realizados através de um postigo destinado a realizar este mesmo atendimento, sendo a porta novamente aberta às 9 horas do dia seguinte.

3. Espaço físico da farmácia

3.1. Espaço exterior

Sendo este espaço a imagem da farmácia para quem passa pela rua, existem alguns cuidados especiais no que diz respeito à imagem que a direção da farmácia quer manter e transmitir a todas as pessoas que não são utentes da farmácia.

Exteriormente, a farmácia encontra-se identificada com uma placa luminosa branca com a designação “Farmácia São João” assim como o seu logótipo. Encontra-se ainda no exterior da farmácia uma cruz luminosa verde identificando a existência de uma farmácia aberta naquele local. A FSJ apresenta para o exterior duas montras envidraçadas sendo a porta de entrada no meio de cada uma delas. A porta de entrada possui uma estrutura de vidro corta-vento na qual está montado um postigo para serem realizados os atendimentos noturnos já descritos anteriormente. Na porta de entrada encontra-se ainda o nome da diretora técnica, o horário de funcionamento assim como a lista quinzenal das farmácias de serviço na Covilhã. O espaço presente nos vidros da montra permite a exposição de todas as campanhas existentes na farmácia assim como os serviços disponíveis para os utentes. É ainda nesta montra que está exposta uma faixa publicitária do cartão de cliente da Farmácia São João, visto esta ter desenvolvido um projeto próprio, não obstante de ser associada da ANF, promotora do cartão das Farmácias Portuguesas.

Nas montras que dão para rua estão ainda expostos alguns produtos que variam consoante a época do ano. Durante o período de estágio foi possível colaborar na elaboração destes lineares para ocasiões como o dia dos namorados, dia do pai, chegada da primavera, exposição de protetores solares e produtos dietéticos.

Na fachada exterior da farmácia é ainda possível encontrar um posto automático de venda de preservativos que funciona 24 horas por dia.

3.2. Espaço interior

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (1) “(...) o espaço interior da farmácia deve ser profissional, permitindo a comunicação eficaz com os utentes”.

A FSJ cumpre esta premissa fundamental do atendimento ao público pelo que no seu interior podemos encontrar um ambiente calmo e profissional que permite desta forma prestar os melhores cuidados de saúde. De acordo com a legislação em vigor para todas as farmácias comunitárias, estas devem cumprir determinados requisitos, no que diz respeito aos espaços e divisões que possui. Desta forma é obrigatória a existência em qualquer farmácia de uma zona de atendimento ao público, armazém, laboratório, sanitários e ainda um gabinete de atendimento personalizado (2).

A Farmácia São João tem o seu espaço organizado em dois pisos, sendo um deles ao nível da rua (piso 0) e um deles um nível abaixo (piso -1). É no piso 0 que se encontra a zona de atendimento ao público sendo neste mesmo piso que se encontra o grosso do *stock* existente na farmácia. Por detrás da zona de atendimento encontra-se uma zona destinada à receção de encomendas e armazenamento, dois gabinetes de atendimento especializado e consultas farmacêuticas e ainda duas instalações sanitárias. No piso inferior encontra-se um escritório que permite realizar o apoio logístico à farmácia, o armazém, a copa e ainda o laboratório que incorpora a biblioteca onde é possível consultar inúmeras publicações de existência obrigatória na farmácia (3).

3.2.1. Zona de atendimento

É na zona de atendimento que se processa grande parte da atividade da farmácia pelo que são necessários alguns cuidados especiais com a mesma. Esta zona caracteriza-se pelo seu ambiente calmo e propício à prática do aconselhamento farmacêutico tendo sempre em conta a privacidade do utente. Esta zona possui quatro postos de atendimento diferenciados onde cada colaborador realiza a sua atividade. Ao contrário do que sucede com outras farmácias, na FSJ cada colaborador pode efetuar atendimento em qualquer um dos postos visto que a caixa é realizada através do sistema automático *CashGuard*®. Este sistema permite garantir uma maior segurança não só à farmácia e colaboradores como também permite a diminuição de erros associados às trocas comerciais que envolvam dinheiro.

Em cada um dos postos de atendimento existe um computador dotado do sistema informático *Sifarma2000*, leitor ótico de códigos de barras assim como impressora. Por detrás dos balcões encontram-se expostos os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) existindo ainda algumas gavetas fechadas nas quais se encontra o *stock* que permite a reposição dos produtos expostos. Estes MNSRM referidos anteriormente são mudados periodicamente tendo em conta as situações de aconselhamento mais frequentes em determinada altura do ano. Durante o período de estágio tive a oportunidade de colaborar na alteração dos MNSRM expostos pois no início do mês de abril os produtos como antigripais, expetorantes, anti-inflamatórios, antipiréticos deram lugar aos produtos antitússicos e anti-histamínicos devido ao início do período da primavera e conseqüentemente ao aparecimento de indivíduos com alergias.

Na zona de atendimento existe também um espaço que permite aos utentes aguardarem a sua vez sentados e uma balança eletrónica que permite a medição do peso, altura e pressão arterial. Encontram-se também nesta zona os produtos de cosmética e higiene corporal, material de penso, preservativos, tensiómetros, produtos de puericultura, calçado ortopédico, bucodentários, suplementos alimentares e nutrição infantil. Estes produtos encontram-se expostos em lineares divididos por áreas e marcas. Durante o período de estágio foi-me transmitido que deve-se ter sempre um cuidado especial com esta área visto ser a “cara” da farmácia, havendo portanto cuidados redobrados quer com a limpeza quer com a arrumação. É ainda de realçar o importante papel do *marketing* na farmácia comunitária pois a alteração de montras e lineares conforme as épocas festivas e estações do ano influencia de forma clara os produtos solicitados pelos utentes.

3.2.2. Armazém e zona de receção de encomendas

Nas traseiras da zona de atendimento encontra-se armazenado o grosso do *stock* existente na FSJ, entre os quais estão os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Nesta zona da farmácia vedada ao público, os produtos encontram-se armazenados em dois armários de metal e três estantes de acordo com uma ordem lógica. No armário de metal encontram-se armazenados nas gavetas superiores todos os pós e granulados, sendo que as gavetas inferiores se encontram destinadas ao armazenamento de xaropes, produtos de utilização externa, medicamentos de uso veterinário e ampolas. Nas gavetas do meio encontram-se armazenados todos os comprimidos dispostos por ordem alfabética, permitindo desta forma a rápida localização dos mesmos. Num outro armário de metal encontram-se armazenados todos os inaladores, injetáveis, produtos de administração retal ou vaginal, colírios, pomadas oftálmicas e anticoncepcionais orais. Os produtos respeitantes a pomadas e cremes encontram-se armazenados nas três estantes adicionais anteriormente referidas. No piso inferior encontram-se ainda armazenados alguns excedentes que não se conseguem armazenar nas respetivas gavetas e um frigorífico devidamente controlado em termos de temperatura destinado ao armazenamento de produtos que necessitam de armazenamento no frio. Está ainda destinado um local num armário devidamente trancado e à parte da restante medicação para o armazenamento de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MPE) ordenados por ordem alfabética, respeitando desta forma as imposições legais ao armazenamento e conservação destes medicamentos.

A receção de encomendas é realizada junto ao armário principal, existindo para o efeito um posto de receção de encomendas, o qual conta com um leitor ótico de códigos de barras assim como sistema informático. É neste local que as encomendas são geradas, enviadas aos fornecedores, rececionadas e conferidas. Este posto de receção de encomendas encontra-se estrategicamente localizado junto ao armário principal de modo a conseguir agilizar todo este moroso processo.

3.2.3. Gabinete de atendimento personalizado

A FSJ dispõe de dois gabinetes de atendimento personalizado no piso superior que permitem desta forma um atendimento de uma forma mais confidencial. Um destes gabinetes destina-se preferencialmente à medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicémia capilar, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico. Neste gabinete podem-se encontrar cartões personalizados pela farmácia de modo a que sejam registados todos os valores medidos. São ainda realizados neste gabinete testes de gravidez e medição da pressão arterial. O outro gabinete de atendimento personalizado encontra-se reservado para a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, para o serviço de massagens recentemente implementado na FSJ, consulta de podologia e consulta de nutrição. Nos dias em que a farmácia se encontra de serviço, é neste gabinete que se encontra o local destinado ao repouso por parte dos colaboradores que permaneçam na farmácia durante o período noturno. Salienta-se ainda o facto de que ambos os gabinetes possuem contentores apropriados para descartar o material contaminado e material corto perfurante.

3.2.4. Instalações sanitárias

De acordo com o legislado a FSJ cumpre os requisitos relativos às instalações sanitárias tendo duas, sendo uma delas reservada aos colaboradores da farmácia e outra reservada aos utentes.

3.2.5. Laboratório

Apesar de atualmente não se realizarem manipulados na FSJ, esta encontra-se equipada com um laboratório com as condições exigidas por lei. Este laboratório encontra-se equipado com uma balança, bancada, lavatório, exaustor e armários contendo algum material de laboratório. É num dos armários do laboratório que se encontra a documentação científica exigida na farmácia comunitária. Devido ao amplo espaço, a zona do laboratório alberga ainda o frigorífico e o servidor informático necessário. Salienta-se ainda que é nesta zona que são realizadas as reconstituições de alguns produtos. Durante o período de estágio tive a oportunidade de realizar a reconstituição de alguns antibióticos neste espaço.

3.2.6. Escritório e outras áreas

A zona do escritório encontra-se no piso inferior da farmácia, sendo esta uma zona destinada à realização de tarefas de gestão, administração e contabilidade da farmácia. Nesta zona é ainda realizada a organização de receitas assim como de todos os documentos de índole económica. O escritório possui ainda um televisor no qual é possível observar todas as imagens recolhidas pelas câmaras de videovigilância. Visto encontrar-se sempre alguém nesta zona, é assim possível, caso seja necessário, acionar os meios de segurança atempadamente.

Relativamente perto do escritório encontra-se a zona da copa na qual os colaboradores da farmácia podem realizar refeições e guardar os seus pertences em cacifos pessoais.

3.2.7. Sistema informático

Para que a farmácia consiga gerir de forma eficaz toda a sua atividade é necessária a ajuda de um sistema informático de apoio. O *software* existente na FSJ é o *Sifarma2000* e durante o período de estágio tive a oportunidade de constatar a importância do mesmo. Devido à quantidade de atividades burocráticas, de gestão e técnico-científicas realizadas pelo farmacêutico a existência de um programa informático de apoio é de extrema importância pois permite não só a redução do tempo dispensado a estas atividades, como também permite melhorar o atendimento e diminuir os erros cometidos.

Este sistema apresenta-se bastante completo pois permite a realização de todas as atividades, desde o atendimento à gestão de *stocks*. Durante a minha passagem pela FSJ tive a oportunidade de interagir com este *software* diariamente pois existe em todos os postos de trabalho. Uma das ferramentas deste sistema, que considero a mais útil, é a possibilidade de realizar acompanhamento farmacoterapêutico, permitindo caso o utente aceite, registar o histórico de todas as transações entre este e a farmácia. Torna-se desta forma mais fácil identificar a medicação habitual dos utentes, evitando nos mais idosos criar confusões no que diz respeito às cartonagens dos medicamentos. Além destas vantagens o acompanhamento permite ainda o acesso ao historial médico, registo de medições (pressão arterial, glicémia, colesterol, entre outras) e obtenção de gráficos com estes valores para entrega ao médico. Este sistema encontra-se dotado de variada informação científica permitindo assim ao profissional de saúde o esclarecimento de qualquer dúvida que possa surgir durante o atendimento. Além da existência do *Sifarma2000* todos os postos de trabalho encontram-se ligados à *internet*, permitindo assim também a pesquisa de informação de cariz científico nas mais conhecidas bases de dados. Esta conexão com a *internet* é de extrema importância pois permite também a ligação direta da farmácia com os servidores do *Sifarma2000* permitindo receber alertas em tempo real assim como atualizações de preços.

A FSJ possui ainda um sistema de videovigilância que permite desta forma aumentar a segurança da farmácia. Existe também na farmácia um sistema de controlo de temperaturas de forma a garantir que toda a medicação se encontra armazenada de acordo com as condições ideais.

4. Informação

A área da saúde abrange uma vasta gama de conhecimentos, pelo que se torna impossível a qualquer profissional possuir o conhecimento absoluto. Visto o farmacêutico ser o especialista do medicamento, este deve atualizar-se de forma autónoma e diariamente de forma a estar à

altura de aconselhar de forma correta os utentes da farmácia. Além da necessidade de estar preparado para qualquer situação que possa surgir no âmbito do atendimento, o farmacêutico deve ainda atualizar-se relativamente aos princípios ativos e fórmulas farmacêuticas que entram e saem periodicamente do mercado.

Na era do desenvolvimento informático e dos meios de comunicação existe um grande volume de informação, muitas vezes não fidedigna. O farmacêutico deve possuir também a destreza de selecionar informação científica válida e útil de forma a realizar o melhor aconselhamento possível.

De acordo com a legislação em vigor, as farmácias devem possuir obrigatoriamente algumas publicações nomeadamente a Farmacopeia Portuguesa atualizada (edição em papel ou eletrónica), Formulário Galénico Português, Regimento Geral de Preços e Manipulações, Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos e ainda os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos (3). A FSJ cumpre todos estes requisitos, existindo portanto todas estas publicações na área designada como biblioteca anexa ao laboratório.

Além de todas estas publicações consideradas obrigatórias, a FSJ possui ainda outras publicações e apontamentos retirados de palestras e *workshops* considerados importantes para o exercício da atividade. Entre estas encontram-se publicações como a revista Farmácia Distribuição, Índice Terapêutico, *Simposium* Terapêutico e Dicionário Médico.

5. Gestão

Tendo em conta a atual conjuntura socioeconómica não só de Portugal como de todo o mundo, a gestão tem vindo a ver crescer a sua importância. Atualmente, apenas as farmácias que realizam uma gestão adequada conseguem sobreviver e algumas prosperar em tempos tão difíceis como estes em que vivemos. Durante a minha passagem pela FSJ pude constatar a importância que esta gestão tem, tendo a equipa um cuidado excecional relativamente às encomendas realizadas e tarefas de faturação realizadas.

5.1. Realização de Encomendas

Para que a farmácia possa realizar e receber encomendas necessita de um fornecedor. A FSJ conta para além da OCP Portugal como fornecedor principal da farmácia, com entregas vindas da Farmácia Viriato em Viseu realizadas através de transportador. Apesar de a farmácia já ter tido outros fornecedores no passado, é a OCP que no momento atual providencia à FSJ as melhores condições comerciais assim como a disponibilidade de produtos e rapidez de entrega.

No que diz respeito à encomenda propriamente dita, esta é realizada três vezes por dia, uma por volta do meio-dia e as restantes duas após as 19 horas. À OCP são realizadas duas

encomendas diárias enquanto que à Farmácia Viriato é apenas realizada uma no final do dia. Durante a minha passagem pela FSJ tive a oportunidade de realizar várias encomendas ao fornecedor. Estas foram realizadas via informática, sendo necessária a definição prévia de *stocks* máximos e mínimos para cada produto de modo a que este processo funcione corretamente. Estes números não são definidos de forma aleatória, mas têm em conta a rotatividade do produto, histórico de vendas, número de produtos em *stock*, entre outros critérios. Estes não são valores fixos pelo que tive a oportunidade de em certas ocasiões alterar os mesmos. Em casos de produtos sem saída há mais de 6 meses verifiquei também que existe o cuidado por parte da equipa da FSJ de trancar os *stocks* para que o produto não caia na encomenda diária caso este seja vendido. Foi ainda possível observar casos em que alguns dos utentes da farmácia iriam iniciar terapêutica com um determinado produto não existente em *stock*, sendo que se procedeu à abertura de *stock* após questionar o utente se a medicação prescrita pelo médico foi indicada para tratamento por um longo período de tempo.

Para a realização da encomenda ao fornecedor o sistema informático gera a mesma de forma automática com base nos produtos que foram dispensados até à hora de realização da encomenda. Antes do envio da encomenda ao fornecedor, existe sempre o cuidado por parte dos colaboradores da FSJ de verificar se as quantidades encomendadas não ultrapassam o *stock* máximo definido e se existem alguns produtos na lista que já não interessa ter em *stock*. Apesar de qualquer colaborador poder realizar as encomendas, a decisão quanto à definição de *stocks* é da competência quer da direção técnica quer do proprietário da FSJ. No que diz respeito a compras de maior volume, estas são realizadas através da Farmácia Viriato para que as duas farmácias pertencentes ao mesmo proprietário consigam ter preços mais favoráveis à farmácia.

Além do apoio técnico providenciado pelo *Sifarma2000*, o atual fornecedor da FSJ conta ainda com uma ferramenta informática que permite saber em tempo real o *stock* existente no fornecedor e em que armazém o produto se encontra por forma a agilizar o processo de entrega.

Conforme salientado anteriormente, na realização de qualquer tipo de encomenda, pude verificar que existe sempre um cuidado especial no que diz respeito ao número de produtos em *stock*. Esta realização de encomendas e definição de *stocks* máximos e mínimos encontra-se de braços dados com a gestão da farmácia, pois só tendo um cuidado especial nesta atividade e realizando uma aquisição racional de produtos é que a farmácia consegue superar todos os obstáculos financeiros existentes atualmente.

5.2. Receção de encomendas

As encomendas realizadas são recebidas na FSJ por volta das 5 horas da manhã (são deixadas entre a porta exterior e a porta interior da farmácia) e as restantes por volta das 15 horas.

Estas são recebidas em caixas denominadas “banheiras” que permitem a conservação dos produtos, sendo que os medicamentos que necessitam de armazenamento no frio chegam acondicionados em caixas providas de termoacumuladores. Assim que as encomendas chegam à farmácia estas são colocadas de imediato junto do posto de receção de encomendas.

Após a receção das encomendas na farmácia existe sempre o cuidado de verificar se as mesmas se fazem acompanhar das faturas e caso estas se tenham extraviado, é retirado de imediato uma cópia através do *site* do fornecedor. O cuidado a ter em seguida é retirar de imediato as datas de validade dos produtos sujeitos a conservação no frio e armazenar os mesmos de imediato para que a cadeia de frio não seja quebrada.

Posteriormente dá-se entrada da encomenda no sistema, utilizando para isso a documentação que se faz acompanhar da encomenda. Durante o processo de entrada de encomendas tive sempre o cuidado de verificar se os produtos existem na lista de encomenda e aquando da entrada dos mesmos no sistema, verifiquei sempre se a validade do produto é inferior à dos produtos já existentes em *stock* e caso não fosse procedi à sua alteração. É ainda necessário ter em conta a introdução correta do Preço de Faturação à Farmácia (PVF) e o Preço de Venda ao Público (PVP). Foi-me ainda incutido na farmácia durante o estágio que deveria ter sempre em conta as condições de conservação da embalagem, pois caso esta se encontrasse danificada procedia-se à devolução da mesma. No caso de medicamentos não sujeitos a receita médica, estes não possuem um PVP definido pelo que é a farmácia a realizar a marcação de preços através da impressão de etiquetas. Para estes produtos encontra-se estipulado um fator de conversão de preços consoante o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) dos mesmos seja de 6% ou 23%. De forma a calcular o preço de marcação, este fator de conversão é multiplicado pelo PVF de forma a obter-se o PVP. De seguida as etiquetas são impressas automaticamente e coladas no produto.

5.3. Armazenamento de produtos

Após a entrada em *stock* dos produtos, estes são armazenados consoante o lugar estipulado para os mesmos. Desta forma, os produtos sujeitos a frio são os primeiros a ser armazenados, como anteriormente referido, no piso -1 num frigorífico apropriado e cuja monitorização da temperatura é realizada através de um sistema apropriado. Existe também um cuidado especial no armazenamento dos produtos psicotrópicos pois estes requerem armazenamento em local especial. Estes encontram-se assim armazenados no piso -1 em armário trancado de forma a manter a segurança dos mesmos. Por forma a evitar confusões com outros produtos e possíveis extravios, estes são armazenados com a maior brevidade possível.

Relativamente aos restantes produtos, são armazenados no local destinado à arrumação dos mesmos, tendo sendo em conta as condições de armazenamento adequadas. Os MSRM são armazenados numa zona da farmácia vedada ao público em armário de metal com prateleiras deslizantes ao passo que os MNSRM se encontram expostos na zona de atendimento da

farmácia. Além dos cuidados anteriormente referidos no que diz respeito à arrumação das encomendas existe ainda um cuidado especial referente às validades. Um produto que se encontre fora de validade constitui um desperdício e conseqüente um prejuízo para a farmácia. De forma a evitar que os produtos expirem a sua validade, aquando da sua arrumação existe o cuidado de arrumar os produtos que entram atrás dos produtos já existentes, caso apresentem validade superior, de acordo com o sistema FIFO (*first in, first out*).

5.4. Controlo de prazos de validade

O prazo de validade de um medicamento é o período de tempo no qual o fabricante do produto garante a estabilidade quer do princípio ativo quer dos excipientes. Um medicamento cujo prazo de validade já terminou ou que termine durante o tempo de tratamento do doente não pode ser cedido, constituindo portanto prejuízo para a farmácia e possível risco para o utente.

Como referido anteriormente, qualquer produto que não possa ser cedido devido ao facto de ter ultrapassado a sua validade constitui um prejuízo e possível risco para o utente. No dia adia de uma farmácia de oficina a realização do controlo dos prazos de validade é uma tarefa da maior importância. Esta tarefa é importante não apenas a nível económico, mas também a nível de segurança dos utentes pois estes podem estar a realizar tratamento com medicação já sem princípio ativo ou o mesmo encontrar-se alterado e portanto ser tóxico.

De forma a realizar-se um controlo rigoroso do prazo de validades, todos os meses são retiradas as listagens de produtos cujo prazo de validade expira nos 3 a 5 meses subsequentes. Durante a minha passagem pela FSJ realizei a emissão destas listagens e pude proceder à retificação das mesmas durante os meses de fevereiro, março e abril. O procedimento passou por verificar produto a produto se o prazo de validade se encontrava na realidade a terminar e em caso afirmativo colocar estes produtos numa zona destinada para o efeito. Caso a validade não estivesse a terminar, anotava a verdadeira validade para mais tarde corrigir a mesma no sistema informático.

Todos os produtos que possuem mais de 3 e menos de 5 meses de prazo de validade e correspondam a produtos de saúde não medicamentosos são enviados para a Farmácia Viriato, pois devido à maior rotatividade de *stock*, é ainda possível proceder ao seu escoamento. No que diz respeito aos medicamentos referentes à listagem de validades inferiores a 3 meses, estes são colocados de parte e é avaliada a possibilidade de escoamento. Caso se verifique no histórico de vendas que correspondem a produtos sem movimentações há algum tempo, estes são devolvidos ao fornecedor que caso aceite a devolução procede ao crédito ou troca por um produto idêntico e com validade mais prolongada.

5.5.Devoluções

Na minha passagem pela FSJ pude observar e ainda realizar algumas devoluções. Existem inúmeras de devoluções, no entanto apenas assisti a devoluções devido à recolha de produtos do mercado por ordem do INFARMED, devolução de produtos enviados e não faturados, de medicamentos danificados durante o transporte e devolução de medicamentos fora de prazo de validade como descrito no ponto anterior.

É frequente a receção de circulares informativas pelo INFARMED relativa a medicamentos, sendo que algumas das vezes essas circulares aconselham a recolha voluntária e imediata de alguns produtos cuja estabilidade ou condições de aceitabilidade não se encontrem garantidas. No dia 3 de abril de 2014 chegou à FSJ assim como a tantas outras farmácias, a circular informativa N° 076/CD/8.1.7 (anexo I) que relatava que a GlaxoSmithKline estava a proceder à recolha voluntária de alguns lotes devido a uma possível contaminação química do princípio ativo. Desta forma, verifiquei no sistema a existência de uma embalagem de Paroxetina Ilf® 20mg com um dos lotes sinalizados. Assim esta embalagem foi colocada em quarentena de forma a realizar a devolução para o fornecedor com a maior brevidade possível.

Outro motivo para devolução é o caso de serem enviados produtos que não foram encomendados ou que foram enviados sem serem faturados. Uma vez que a farmácia não tem interesse em ficar com estes produtos ou necessita da fatura de forma a poder dar entrada no sistema, estes produtos são devolvidos ao fornecedor.

Para além dos casos descritos anteriormente, assisti ainda a alguns casos em que durante o processo de transporte as cartonagens ficaram danificadas ou se encontravam visivelmente degradadas. Nestes casos, foi feita uma reclamação ao fornecedor pedindo desta forma a troca do produto ou crédito do mesmo.

Devido ao facto de muitas reclamações demorarem bastante tempo a serem resolvidas, é prática na FSJ registar todas as reclamações em impresso próprio e o nome da pessoa que registou a reclamação por parte do fornecedor. Assim a cada final de mês é possível saber o estado das reclamações e o número de situações que se encontram pendentes.

Caso as devoluções não sejam aceites pelo fornecedor, o produto é devolvido à farmácia para que esta possa realizar a quebra de produto e acertos de *stock*.

5.6.Classificação de produtos

Devido à necessidade sentida pela equipa da farmácia da realização de um inventário e de forma a conseguir localizar de forma célere qualquer produto ou medicamento realizei em conjunto com todos os colaboradores da farmácia a classificação de produtos.

De forma a conseguir realizar este processo, começou-se por realizar um esquema em papel da farmácia de forma a categorizar por gama e número de prateleira todos os locais nos quais seria possível a arrumação de qualquer ativo pertencente ao *stock* da farmácia. Após a conclusão deste esquema em papel, procedeu-se à introdução no sistema informático das mesmas gamas e prateleiras para que de seguida se conseguisse classificar os produtos um por um.

Para que esta classificação de produtos pudesse ser realizada em tempo útil, uma das minhas tarefas diárias passou pela retirada de produto a produto de todas as gavetas do armário principal de metal e passar os mesmos pelo leitor de código de barras de forma a ficar registado no sistema. Seguidamente abria individualmente cada ficha de produto e alterava a gama e a prateleira na qual o produto se encontrava. Como exemplo existe o caso do Aspegic® classificado como pertencente à gama 1 (Armário 1) prateleira 1 e assim sucessivamente.

Apesar de esta não ter sido uma tarefa fácil foi considerada bastante pertinente uma vez que permite assim a localização imediata de um produto na farmácia, sendo esta ferramenta mais importante quando se trata de medicamentos não sujeitos a receita médica ou outros produtos existentes.

6. Interação com o utente e medicamento

O farmacêutico nos últimos anos tem vindo a ver prosperar o seu prestígio na sociedade. A população mudou a sua opinião acerca do farmacêutico, passando rapidamente do “vendedor” de medicamentos para o perito dos mesmos e cuja experiência permite conhecer tudo acerca das terapêuticas existentes. Este papel de profissional do medicamento, começa também a ser ultrapassado, sendo o farmacêutico cada vez mais reconhecido pelas suas capacidades não só científicas como pessoais e clínicas. Desta forma, o farmacêutico comunitário é uma pessoa em quem a população confia para receber aconselhamento relativo a medicamentos, interações medicamentosas, reações adversas e ainda aconselhamento não farmacológico.

A minha passagem pela FSJ foi prova disso mesmo, pois verifiquei com enorme orgulho a confiança que os utentes depositam no farmacêutico. Um dos primeiros conhecimentos que me foi transmitido foi o facto de a pessoa que se encontra atrás do balcão ser a imagem da farmácia, e portanto este deve transmitir sempre uma imagem de confiança e profissionalismo.

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos estabelece que a atividade farmacêutica tem como principal objetivo a pessoa do doente (artigo 1º), tendo para isso autonomia técnica e científica (artigo 4º) (4). Apesar de noutros estabelecimentos o fator económico e

interesses privados se sobreponem aos do doente, a FSJ prima pela excelência e profissionalismo, tendo-me sempre inculcado que deveria sempre atuar tendo por base as boas práticas de farmácia comunitária e os conhecimentos adquiridos ao longo dos quase 5 anos de formação. Durante esta passagem pela FSJ tive o privilégio de poder aprender com profissionais íntegros, e de em todos os atendimentos realizados atuar de acordo com aquilo que julgo ser o mais correto. Outro dos aspetos que me foi chamado à atenção foi o facto de estar a lidar com pessoas e com informação confidencial, pelo que deveria ter sempre em atenção o facto de estar sobre sigilo profissional.

O ato farmacêutico inicia-se sempre através do primeiro contacto com o utente, pelo que o farmacêutico deve estar preparado para se adaptar rapidamente ao contexto da pessoa a quem vai aconselhar. Na minha passagem pela FSJ tive a oportunidade de realizar inúmeros atendimentos, tendo cada um deles características particulares. Apesar de a maioria dos utentes ser de idade avançada realizei atendimentos a pessoas de diferentes classes etárias, económicas, nível de escolaridade e língua materna, pelo que em cada um destes senti a necessidade de adaptar o meu discurso tendo em conta o utente que tinha à minha frente. Obtive esta capacidade através da observação inicial e só posteriormente me senti confiante para proceder da mesma forma.

A atividade do farmacêutico não se baseia só em transmitir informação ao utente, mas é necessário também saber ouvir o mesmo de forma a perceber se estes compreenderam a informação transmitida e se possuem alguma dúvida. Desta forma é necessário criar uma empatia com os utentes para que estes se sintam à vontade caso necessitem de algum esclarecimento.

Ao contrário do que a maioria das pessoas pensa, constatei que o farmacêutico não é apenas procurado devido aos seus conhecimentos acerca dos fármacos, interações medicamentosas ou reações adversas. Em muitos casos os utentes, principalmente os mais idosos, vêm no farmacêutico uma pessoa em quem se pode confiar, procurando muitas vezes os mesmos apenas para ouvir uma palavra amiga.

No que diz respeito ao atendimento em si, este deve ser o mais completo possível para que o utente se sinta respeitado e acima de tudo esclarecido. Além das populações idosas tive ainda o privilégio de contactar com populações especiais, nomeadamente crianças (pertencentes à Casa do Menino Jesus, instituição com a qual a FSJ colabora) e ainda alguns utentes toxicod dependentes em processo de desintoxicação a ser acompanhados pelo Centro de Acompanhamento ao Toxicodependente (CAT) da Covilhã.

Além das competências adquiridas na faculdade que permitem ao farmacêutico aplicar todo o seu conhecimento, são também fundamentais as denominadas *soft skills*. Estas capacidades permitem ao farmacêutico adequar o seu comportamento e postura aos outros e ao mundo que o rodeia. Desta forma é fundamental que o farmacêutico aplique todo o seu

conhecimento científico de forma humanística tendo sempre em conta que o foco da sua atividade é o doente.

7. Dispensa de medicamentos

Apesar de o farmacêutico comunitário ser responsável pelo desempenho de um grande número de funções, é a dispensa de medicamentos que apresenta um papel mais visível à comunidade. A dispensa de medicamentos é um ato que se encontra regulado, podendo apenas o farmacêutico proceder à dispensa dos mesmos mediante a apresentação de uma prescrição médica válida no caso dos MSRM ou após aconselhamento farmacêutico realizar a cedência de MNSRM. Sendo o farmacêutico o último profissional de saúde a contactar com o doente antes da dispensa do medicamento, este tem assim um papel fundamental quer na realização de um aconselhamento adequado como também da promoção do uso racional do medicamento.

7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os MSRM são medicamentos que ou pela sua composição possam constituir um risco para o doente quando utilizados sem vigilância médica ou que possam constituir risco quando utilizados para fins diferentes daqueles a que se destinam (5). De forma a restringir o acesso a estes medicamentos potencialmente perigosos quando utilizados sem vigilância médica, estes apenas são cedidos mediante a apresentação de receita médica válida.

Durante o meu período de estágio durante o atendimento ao público, foi-me frequentemente solicitado a cedência de MSRM sem qualquer tipo de prescrição. Os casos mais frequentes foram a solicitação de Clonix® (clonixina 300mg), Lasix® (furosemida 40mg), entre outros. Após todas as solicitações de MSRM sem apresentação de prescrição tive o cuidado de explicar sempre aos utentes da farmácia que devido a se tratar de MSRM apenas poderia proceder à sua dispensa mediante a apresentação de uma prescrição médica válida.

Existiram ainda alguns casos de solicitação de MSRM de utentes habituais para tratamento de patologias crónicas como diabetes *mellitus* (metformina, metformina + sitagliptina), hipertensão (furosemida, bisoprolol, carvedilol, amlodipina, entre outros) e asma. Visto estes doentes serem seguidos com acompanhamento no Sifarma2000, é possível verificar que realizam a terapêutica em questão de forma crónica. Devido à necessidade imperativa de estes doentes realizarem a medicação, nestes casos procedi à dispensa dos mesmos utilizando para isso o sistema de venda suspensa. Desta forma, o utente paga a medicação na sua totalidade e após obter receita por parte do médico este dirige-se à farmácia para que lhe seja devolvido o dinheiro referente à comparticipação.

Durante o meu período de estágio tive ainda contacto com uma situação especial no que diz respeito à dispensa de MSRM a utentes sem receita. Devido ao médico que realiza serviço

voluntário no CAT apenas se deslocar uma vez por semana ao mesmo, existem casos de toxicodependentes neste centro que necessitam de medicação habitual para a qual não têm receita. De forma a não deixar estes doentes sem tratamento, é passada uma declaração (anexo II) pelo CAT na qual estes solicitam a venda da medicação garantindo que irão posteriormente proceder à entrega da respetiva receita.

Como referido anteriormente e tendo em conta as exceções enunciadas, para o farmacêutico proceder à dispensa de MSRM o utente deve apresentar a respetiva prescrição médica. Esta receita médica encontra-se definida como sendo um “documento através do qual são prescritos por um médico (...) um ou mais medicamentos determinados” (5). No que diz respeito às prescrições médicas analisadas durante o período de estágio estas eram maioritariamente eletrónicas e nestas eram prescritos até um máximo de 4 medicamentos diferentes não excedendo o número de 2 embalagens por medicamento nem o total de 4 (6). Tive no entanto durante o período de estágio algumas exceções nas quais os utentes apresentaram receitas diferentes das habituais. Entre estas tive a oportunidade de analisar uma receita proveniente da Região Autónoma da Madeira (RAM) (anexo III). Esta receita além do facto de ser manual, apresentava algumas diferenças nomeadamente um aspeto gráfico diferente e ainda o facto de não possuir local para a justificação de se tratar de uma receita manual. Além do mais, tratava-se de uma receita com 3 vias autofotocopiáveis. Uma vez que se tratou de uma receita algo diferente do habitual, realizei uma pesquisa perante esta situação, tendo concluído que na RAM não existe prescrição eletrónica pelo que as receitas são manuais e de cor azul quando de trata de uma prescrição realizada em instituição pública (7). Verifiquei também que nesta região não existe obrigatoriedade de menção do regime de exceção de prescrição manual (7).

Além desta exceção descrita anteriormente apareceu ainda durante o atendimento ao balcão um utente com uma receita na qual vinham prescritas 4 embalagens do mesmo medicamento. Após analisar a receita verifiquei que a mesma era válida uma vez que o medicamento prescrito se encontra comercializado em embalagem individualizada (8). O medicamento prescrito tratava-se do ácido hialurónico em solução injetável (Hyalart® 20 mg/2mL).

Como referido anteriormente, a FSJ encontra-se localizada relativamente perto do CAT pelo que durante o período de estágio foram inúmeras as dispensas realizadas por mim de MPE. Visto tratarem-se de medicamentos sujeitos a receita médica especial existem alguns procedimentos adicionais, nomeadamente o registo informático do nome e morada do utente, nome do médico prescriptor, número da receita médica especial, nome, morada, número e data de emissão do bilhete de identidade do adquirente e idade deste. Durante a dispensa deste tipo de medicamentos tive sempre o cuidado de preencher de forma correta todos estes dados.

Relativamente aos MSRM falta ainda referir a existência dos organismos de comparticipação. A comparticipação refere-se à percentagem paga dos medicamentos por parte do Estado ou outro organismo comparticipador, diminuindo assim os encargos com a medicação para o utente. Durante o meu período de estágio a maior parte das receitas dispensadas tinha como organismo comparticipador o Serviço Nacional de Saúde (SNS), tanto no regime de comparticipação normal como no regime de pensionista. Tive ainda a possibilidade de contactar com alguns regimes de comparticipação especiais, nomeadamente pensionistas das forças armadas, pensionistas da EDP, funcionários dos CTT, entre outros. Devido ao facto de uma das grandes atividades económicas do concelho da Covilhã há uns anos atrás ter sido a indústria dos lanifícios, foi criado para estes pensionistas um regime de comparticipação que suporta na totalidade os encargos com a medicação. Assim qualquer receita que estes apresentem é faturada ao SNS (regime de pensionista) sendo a parte do utente paga por estes no momento. Grande parte dos atendimentos realizados durante o período de estágio foi respeitante a utentes pensionistas da indústria dos lanifícios. Para que estes pudessem ser reembolsados, tinha sempre o cuidado de fotocopiar a receita após esta estar finalizada (frente e verso) e agrafar à mesma a fatura comprovativa do pagamento. Posteriormente estes utentes entregavam este comprovativo no posto médico, sendo mais tarde reembolsados.

7.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

No que diz respeito aos MNSRM estes são constituídos por aqueles que não se enquadram na definição de MSRM. Tal como verifiquei durante a minha passagem pela FSJ, a farmácia é cada vez mais o primeiro espaço ao qual os utentes recorrem quando necessitam de aconselhamento ou buscam solução para qualquer tipo de problema de saúde que lhes possa surgir. Constatei desta forma que o farmacêutico é um profissional de saúde com uma enorme responsabilidade que deve manter os seus conhecimentos atualizados de forma a poder corresponder aos pedidos de ajuda por parte dos utentes.

De forma a conseguir responder a todas as solicitações por parte dos utentes, o farmacêutico deve estar preparado e conhecer todas as situações acerca das quais pode aconselhar MNSRM. Além dos MNSRM o farmacêutico deve também conhecer e aconselhar todas as medidas não farmacológicas passíveis de serem aplicadas.

Outra situação acerca da qual o farmacêutico deve estar sensibilizado é a automedicação, que consiste na auto instauração de tratamento farmacológico escolhido pelo próprio doente tendo em vista a melhoria de determinados sintomas. Muitas vezes os utentes desconhecem o perigo da auto medicação uma vez que negligenciam a probabilidade de ocorrência de reações adversas assim como de interações farmacológicas. Desta forma o farmacêutico tem um papel fundamental no que diz respeito ao despiste destes possíveis problemas relacionados com os medicamentos orientando o doente para o médico caso seja necessário.

8. Preparação de medicamentos

Como referido anteriormente, a FSJ encontra-se devidamente equipada com um laboratório conforme os requisitos exigidos por lei (3). Apesar da existência deste laboratório, o mesmo não se encontra munido de matérias-primas que permitam a realização de manipulados. A não realização de manipulados na FSJ surge de uma decisão da administração nesse sentido, uma vez que tendo o grupo outra farmácia na qual o volume de manipulados é muito superior à existente na FSJ, não é economicamente rentável a compra e existência de matérias-primas nas duas farmácias. Uma vez que são realizadas entregas diárias provenientes da Farmácia Viriato, caso haja necessidade de preparar algum manipulado, o pedido é reencaminhado para Viseu, onde é preparado e expedido para a FSJ na Covilhã. Assim, e apesar da não realização de manipulados, a administração da FSJ encontrou uma solução que permite da forma mais rentável satisfazer as necessidades dos utentes.

Apesar da não realização de manipulados, o laboratório é utilizado para atividades de preparação de formulações extemporâneas sendo que na minha passagem pela FSJ apenas tive oportunidade de proceder à reconstituição de antibióticos orais e reconstituição de di-hexazina utilizada no tratamento de estados de magreza e desnutrição como estimulante do apetite. No caso destas preparações, realizei as mesmas tendo em conta as especificações do fabricante, nomeadamente quanto ao tipo de água a utilizar. Desta forma utilizei sempre água purificada para preparações extemporâneas de acordo com a Farmacopeia Portuguesa. Houve ainda um caso em que o utente referiu que preferia preparar em casa, pelo que aconselhei o mesmo a realizar a preparação utilizando água fervida, adicionando a mesma ao produto após arrefecer. Após a reconstituição dos xaropes, aconselhei os utentes a agitá-los sempre antes de utilizar, assim como para guardar a preparação em local fresco e utilizar durante um prazo máximo de 14 dias.

9. Dispensa de outros produtos de saúde

9.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Os produtos cosméticos¹ são com alguma frequência solicitados na FSJ no entanto esta foi uma das áreas na qual senti mais dificuldades na realização de aconselhamento farmacêutico.

A FSJ conta com uma vasta gama de produtos cosméticos e de higiene corporal dos quais constam as marcas *Avène®*, *Skinceuticals®*, *La-Roche Posay®*, *Roc®*, *Roche®*, *Vichy®* entre outras. Apesar das dificuldades sentidas por mim no início do atendimento ao balcão, a equipa da FSJ conhece a fundo todos os produtos das marcas existentes na mesma pelo que pela observação e acompanhamento de alguns atendimentos consegui reter alguns

¹ “Qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano (...) com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (15).

conhecimentos a este respeito. Apesar de não ter assistido a nenhum caso do género, foi-me ensinado que caso se tratasse de uma lesão cutânea grave deveria encaminhar o doente ao médico sem criar alarmismos.

Por forma a colmatar algumas dificuldades sentidas no aconselhamento relativo a produtos cosméticos e de higiene corporal dirigi-me durante o período de estágio à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para uma formação intitulada de “Formação Dermofarmácia e Cosmética” na qual foram abordados os temas “Cuidados básicos da pele”, “Anti envelhecimento”, “Como atuar em situações de atopia” e ainda “Noções Básicas de atendimento ao balcão” (anexo X).

9.2. Produtos dietéticos infantis

Apesar de a amamentação ser uma tradição milenar, nos últimos anos têm sido levantadas algumas controvérsias no que diz respeito à mesma. Apesar de todas as polémicas, a Organização Mundial de Saúde afirma que a amamentação diminui a mortalidade infantil e que esta deve ser exclusivamente a alimentação dos recém-nascidos até aos 6 meses de idade (9).

Existem alguns casos em que por opção, devido impossibilidade de amamentação ou por esta se encontrar contraindicada (doenças infecciosas como tuberculose e HIV ou tratamento com fármacos tóxicos para o bebé) se procede ao uso de fórmulas de transição (10). De forma a contornar estes obstáculos à correta nutrição do bebé existem assim comercializados inúmeros leites que permitem o aporte adequado de nutrientes.

Na FSJ os leites de alimentação infantil existentes pertencem à gama da Nestlé, sendo os leites mais frequentemente solicitados o NAN H.A. 2 (hipoalergénico) e o NAN Confort 2. O primeiro é aconselhado em bebés com elevada probabilidade de apresentar alergia ou historial genético de alergia (alergias conhecidas na família) a alguma das proteínas do leite de vaca, ao passo que o segundo é utilizado periodicamente em situações de digestões difíceis provocadas por episódios de cólicas, obstipação e flatulência.

Apesar da existência destes produtos em qualquer superfície comercial de grandes dimensões, constatei a importância do farmacêutico relativamente a este assunto. Muitos das vezes os pais vêem-se confrontados com uma prateleira cheia de leites sem saber qual o melhor para o seu bebé. O farmacêutico assume assim um papel de enorme importância uma vez que é conhecedor de todos estes produtos. Este aconselhamento deve sempre ter em conta a idade do bebé assim como o facto de existirem leites de alimentação contínua e outros para utilização esporádica, como é o caso do leite para tratamento da obstipação. Além deste aconselhamento, assisti ainda ao aconselhamento acerca da melhor maneira de preparar um biberão. Apesar de parecer uma tarefa fácil deve-se ter sempre alguns cuidados com esta,

tendo sempre em conta que se devem esterilizar os biberões utilizando o preparado de imediato.

9.3. Suplementos alimentares

Uma alimentação adequada por parte do ser humano pressupõe a ingestão dos nutrientes nas quantidades adequadas de forma a garantir o normal funcionamento do mesmo (11). Devido à incapacidade da ingestão de determinadas substâncias através da alimentação surgiram os suplementos alimentares². Devido ao facto de estes produtos não poderem de forma alguma conter qualquer princípio ativo com propriedades preventivas ou curativas, estes não estão sob a tutela do INFARMED (12).

Na FSJ existem inúmeros suplementos alimentares e tive a possibilidade de realizar a cedência dos mesmos. Uma vez que a farmácia trabalha com suplementos alimentares da gama Nestlé® muitos utentes deslocaram-se à farmácia após aconselhamento médico relativo a alguns produtos desta gama. Entre os produtos cedidos encontram-se o Meritene® (suplemento proteico, vitamínico e mineral) para um doente em convalescença, o Resource Energy® também bastante solicitado por utentes idosos e o Resource Cereal Instant® sendo este o mais frequentemente solicitado.

Verifiquei também o elevado número de solicitações de xaropes para crianças por parte dos pais da gama Absorvit® de forma a estimular o apetite nas crianças. Também aqui tem um papel fundamental no aconselhamento e na escolha do produto mais adequado. Neste tipo de suplementos é necessário ter sempre em conta da idade da criança para o qual se destina.

Outra classe de suplementos bastante solicitada pelos utentes foram os produtos contendo glucosamina e condroitina para diminuição de dores osteoarticulares, tendo em conta que os utentes da FSJ são maioritariamente idosos.

Com a chegada da primavera notou-se o aumento da preocupação com o aspeto físico da população mais jovem pelo que os suplementos alimentares de emagrecimento começaram a ser solicitados. Relativamente a estes suplementos de controlo de peso surgiu um caso com uma utente que é relatado de seguida.

Caso 2: Utente do sexo feminino dirige-se à farmácia solicitando o Alli® (orlistato). Durante o processo de aconselhamento, questionei a mesma se realizava medicação anticoncepcional explicando à mesma que o princípio ativo do Alli® poderia comprometer a absorção da pílula e diminuir a eficácia da mesma. Desta forma aconselhei à mesma a utilização de um método contraceptivo adicional como o preservativo.

² “Géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes” (16).

9.4. Produtos fitoterápicos

Os medicamentos à base de plantas³ também fazem parte do dia a dia da farmácia sendo bastante solicitados pelos utentes da FSJ. São inúmeras as solicitações existentes relativamente a estes produtos, sendo definitivamente os mais solicitados as formulações contendo extratos de raiz de valeriana (Valdispert®, Xonkor® e Livetan®). Grande parte dos utentes que procuraram estas formulações fizeram-no por aconselhamento médico e tratavam-se de utentes idosos polimedicados.

Para além dos medicamentos utilizados para a dificuldade em adormecer, foram-me também solicitados alguns medicamentos para a obstipação. Entre estes cedi o Agiolax® (contendo sementes de Ispaghula, mucilagem de Ispaghula e frutos de Cassia angustifólia) e o Pursennide® (glicósidos de sene). Durante estes aconselhamentos, não pude deixar de notar que ainda existe a crença de que por se tratarem de medicamentos à base de plantas são inócuos e sem toxicidade. Desta forma pude colocar em prática todos os conhecimentos adquiridos aconselhando assim os utentes a utilizar estes medicamentos durante um curto espaço de tempo devido não só ao risco de habituação do intestino como da possibilidade de desequilíbrios eletrolíticos.

Para além do anteriormente descrito, também foram muito frequentes as prescrições médicas que chegaram à farmácia de Daflon 500® para tratamento de crises hemorroidais e sintomas relacionados com insuficiências venosas. Também foi muito frequente a cedência de Permixon® (*Serenoa repens*) mediante prescrição médica utilizada no tratamento da hipertrofia benigna da próstata.

Relativamente a medicamentos de utilização tópica, apenas cedi Madécassol® (extrato triterpénico de Centelha Asiática) de forma a adjuvar na cicatrização da pele.

9.5. Dispositivos médicos

Durante o período de estágio pude constatar que os dispositivos médicos⁴ são produtos com grande rotatividade, fazendo assim parte do *stock* da farmácia. Entre estes a FSJ possui luvas cirúrgicas, irrigadores, termómetros, testes de gravidez, seringas, meias de compressão, canadianas, sacos para urina, entre outros. Tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, os dispositivos médicos encontram-se divididos em quatro classes (I, IIa, IIb e III) (13).

³ “Qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas” (5).

⁴ “Qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêutica 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 pões esses meios, destinado pelo fabricante” (17).

Os dispositivos médicos mais solicitados na FSJ são efetivamente as meias de compressão e testes de gravidez. Foram inúmeras as solicitações de meias de compressão assim como de testes de gravidez, tendo em cada um dos casos o farmacêutico oportunidade de demonstrar o seu valor e conhecimento.

Uma vez que os princípios técnicos associados às meias de compressão não são abordados muitas vezes ao longo do percurso académico, uma das tarefas que me foi incumbida foi a realização de um trabalho acerca de meias de compressão de forma a inteirar-me do assunto e assim conseguir transmitir algum conhecimento a todos os colaboradores da farmácia. A realização deste trabalho denominado “Tudo o que vale a pena saber sobre meias de compressão” foi-me bastante útil e permitiu assim aconselhar de forma mais correta os utentes que procuravam este tipo de dispositivos médicos. O aconselhamento baseia-se nos cuidados a ter com as meias (lavagem, secagem, entre outros) assim como a maneira correta de utilização das meias de forma a não comprometer a sua eficácia.

Além das meias de compressão, também verifiquei que os testes de gravidez foram bastante solicitados. Durante a cedência dos testes de gravidez tive sempre o cuidado de explicar às utentes a maneira mais correta de os utilizar, pois existem diferenças consoante a marca. É ainda bastante importante referir que para realizar o teste devem utilizar a primeira urina da manhã pois esta encontra-se mais concentrada, havendo desta forma uma maior confiança no resultado do teste. Um dos casos que me chamou mais à atenção foi a solicitação por parte de uma adolescente de um teste de gravidez, não sendo esta a primeira vez que se dirigiu à farmácia para comprar este dispositivo médico. Para além da cedência do teste de gravidez, o farmacêutico aconselhou a mesma a dirigir-se a uma consulta de planeamento familiar para que o médico lhe prescrevesse um anticoncepcional. A adolescente foi ainda aconselhada a utilizar o preservativo nas relações sexuais, não apenas de forma a prevenir uma gravidez como também de forma a evitar a transmissão de doenças venéreas.

9.6. Medicamentos de uso veterinário

Apesar de a FSJ se encontrar localizada num meio urbano os medicamentos de uso veterinário⁵ apresentam alguma rotatividade dependendo da altura do ano. Apesar de existirem em *stock* alguns medicamentos de uso veterinário sujeitos a receita médica, durante o período de estágio não tive a oportunidade de ter contacto com este tipo de situação. No entanto, efetuei a cedência da pílula para gatos Megecat®. Além dos medicamentos de uso veterinário, a FSJ conta também com a existência de alguns produtos de uso veterinário⁶ como é o caso de coleiras, pipetas e outros produtos antiparasitários. Tive

⁵ “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” (18).

⁶ “Substância ou mistura de substâncias destinadas quer aos animais, para tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, maneo zootécnico, promoção do bem-estar e estado higienosaniário,

assim também a oportunidade de realizar aconselhamento no que diz respeito a coleiras e pipetas específicas para cães ainda não afetados pela leishmaniose de forma a prevenir a contração da doença pelos cães.

Devido ao facto de a Covilhã se situar numa zona endémica de *leishmaniose*, encontram-se frequentemente casos de cães infetados que necessitam de realizar terapia crónica. Devido ao facto de muitas vezes os problemas económicos não permitirem a compra de medicamentos de alto custo é usual os médicos veterinários aconselharem a compra de alopurinol em comprimidos de uso humano para administração em animais. Durante um atendimento foi-me solicitada a venda de alopurinol para um cão com *leishmaniose* com indicação do médico veterinário, pelo que procedi à cedência do mesmo.

9.7. Medicamentos homeopáticos

No que diz respeito a medicamentos homeopáticos⁷, a FSJ apenas possui em *stock* o Oscillococcinum®. Devido ao facto deste tipo de medicação ser cara e não muito procurada, a direção técnica optou pela não inclusão dos mesmos nos ativos da farmácia. Caso algum destes produtos seja solicitado, procede-se à encomenda do mesmo através dos fornecedores habituais.

10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia São João

A FSJ além das atividades normais desenvolvidas por qualquer farmácia comunitária, teve em conta as necessidades dos seus utentes, desenvolvendo atividades de forma a promover o bem-estar e os cuidados de saúde necessários aos mesmos. Desta forma a FSJ presta outros serviços aos seus utentes, nomeadamente a medição de parâmetros antropométricos, medição da tensão arterial, medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos, ácido úrico e testes de gravidez), distribuição domiciliária de medicamentos, consultas de nutrição e podologia, administração de injetáveis e muito recentemente o serviço de massagens relaxantes.

10.1. Parâmetros Antropométricos

A antropometria (do grego *anthropos*, “homem”, e *metron*, “medida”), consiste num conjunto de técnicas utilizadas para retirar as medidas do corpo humano. São inúmeras as medidas possíveis de ser retiradas, no entanto na FSJ apenas se procede à medição do peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC). Estas medidas são realizadas através de uma balança

correção ou modificação das funções orgânicas ou para diagnóstico médico, quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal” (19).

⁷ “Medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios” (5).

eletrónica existente. Quando o utente deseja realizar estas medições é acompanhado à balança por alguém da equipa. Após medição a balança imprime um talão que é entregue ao utente no final do aconselhamento realizado em função dos valores medidos.

10.2. Medição da pressão arterial

Tendo em conta que os utentes da FSJ são maioritariamente idosos polimedicados, a verificação da pressão arterial é uma das medições mais solicitadas. À semelhança dos parâmetros antropométricos também esta medição é realizada na balança eletrónica existente na farmácia. Durante o estágio acompanhei inúmeras vezes utentes à balança para que estes medissem a sua pressão arterial e antes de proceder à mesma questionava-os se tinham consumido café, fumado na última meia hora ou se tinham vindo a pé, pedindo sempre que aguardassem sentados durante aproximadamente 5 minutos de forma a regularizar o ritmo cardíaco. Tive também sempre o cuidado de questionar os utentes relativamente à presença de *pacemaker* ou de qualquer outro dispositivo cardíaco, uma vez que estes utentes não podem realizar a medição na balança eletrónica. Também verifiquei sempre se estes traziam relógio e caso trouxessem pedia que o retirassem. Se por algum motivo a balança não funcionasse ou o doente não se encontrasse apto para realizar a medição na balança eletrónica pedia que este se deslocasse ao gabinete para fazer a medição num tensiómetro utilizado nestas situações.

Após a medição e saída do talão da balança, pedi sempre aos utentes que me acompanhassem novamente até ao balcão de forma a poder aconselhá-los tendo em conta os valores medidos. Foram algumas as situações nas quais os doentes reconheceram a falta de adesão à terapêutica e portanto o aconselhamento passou pelo reforço da mesma. Houve ainda o caso de uma utente cujos valores de tensão arterial eram de 170/95 mmHg pelo que esta foi aconselhada a dirigir-se ao médico.

10.3. Medição de parâmetros bioquímicos

Na FSJ são determinados alguns parâmetros bioquímicos utilizando em todas as medições tecnologias *point-of-care*. De todos os parâmetros disponíveis para medição apenas tive a oportunidade de realizar a medição de uma glicémia. No que diz respeito aos procedimentos para medição dos vários parâmetros são semelhantes entre eles, devendo sempre utilizar luvas para qualquer procedimento realizado. Posteriormente deve-se desinfetar o local da punção com álcool e deixar secar. Seguidamente procede-se à punção e recolhe-se uma gota de sangue para a tira de teste aguardando assim os resultados.

10.3.1. Glicémia

Como referido anteriormente o teste da glicémia foi o único parâmetro que tive a possibilidade de monitorizar durante a minha passagem pela FSJ. Em conjunto com o colesterol total este constitui um dos parâmetros mais solicitados para medição. Aquando da

medição da glicémia questioneei a utente se ainda se encontrava em jejum de modo a que a medição fosse mais fiável e a adequar a interpretação dos resultados ao facto de o doente já ter ou não ingerido alimentos. Na FSJ a tecnologia utilizada para realizar esta medição é o *One Touch Ultra Easy*®.

10.3.2. Colesterol total e triglicéridos

Apesar de não ter realizado nenhuma medição de colesterol total e triglicéridos tive a oportunidade de assistir a uma destas medições. A grande diferença relativa a este procedimento é que este pode ser realizado a qualquer hora do dia e o facto de ser necessária uma maior quantidade de sangue. Para realização desta medição utilizou-se o aparelho *MultiCare In*®.

10.3.3. Ácido úrico

Durante a minha passagem pela FSJ não realizei nem assisti a nenhuma medição do ácido úrico. Para esta medição utiliza-se o aparelho *Multisure*®.

10.3.4. Testes de gravidez

Apesar da possibilidade de as utentes poderem realizar este teste na farmácia, não tive a oportunidade de realizar nenhum. No entanto, como referido na secção dos dispositivos médicos, tive a oportunidade de ceder alguns testes de gravidez para as utentes realizarem em casa. Caso este teste fosse realizado na farmácia a tecnologia utilizada seria o *Unitest*®.

10.3.5. Entrega domiciliária de medicamentos

De acordo com o INFARMED as farmácias têm a possibilidade de realizar a dispensa de medicamentos ao domicílio desde que esta seja devidamente supervisionada por um farmacêutico.

Apesar de existir este serviço de entrega domiciliária de medicamentos não tive a oportunidade de participar na mesma. A FSJ dispõe de um veículo próprio para realização deste tipo de entregas.

10.3.6. Consultas de nutrição e podologia

A FSJ disponibiliza aos seus utentes a possibilidade de realizarem consultas de nutrição e podologia nas instalações da farmácia. Como referido anteriormente estas consultas são realizadas por uma nutricionista e uma podologista que se desloca à farmácia em dias específicos, mediante marcação prévia. Com base no histórico e no seguimento que o farmacêutico faz dos seus utentes habituais pode referenciar o utente para uma destas consultas. A consulta de podologia é aquela com maior adesão por parte dos utentes,

principalmente idosos, onde entre outras situações se realiza a supervisão de doentes diabéticos que possam sofrer de pé diabético.

10.3.7. Administração de injetáveis

No que diz respeito a este tópico, são administradas na FSJ alguns medicamentos injetáveis e ainda todas as vacinas que não pertençam ao Plano Nacional de Vacinação. De forma a poder realizar esta atividade com segurança encontram-se devidamente certificados dois farmacêuticos e uma técnica de farmácia que realizam a administração de injetáveis num gabinete apropriado.

Durante o estágio e após consentimento da utente em questão, tive a oportunidade de assistir à administração intramuscular de uma ampola de Neurobion® (cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina e cianocobalamina).

10.3.8. Serviço de massagens relaxantes

O serviço de massagens relaxantes foi um projeto já pensado há algum tempo e posto em prática durante o meu período de estágio. Após a realização de uma formação por parte da técnica de farmácia relativamente a esta área este projeto pôde finalmente ser posto em prática colocando assim ao dispor dos utentes da farmácia a possibilidade de realização de minifaciais e massagens de relaxamento.

11. Contabilidade e gestão

Para que as farmácias consigam sobreviver às restrições orçamentais a que temos assistido a gestão e contabilidade destas tornou-se um dos aspetos mais relevantes nas atividades diárias. Desta forma as atividades seguidamente descritas são realizadas com a maior atenção possível sendo sempre validadas por um farmacêutico.

11.1. Conferência de receituário

No que diz respeito à conferência do receituário constatei a importância desta atividade devido ao facto de ser um dos objetivos mensais da farmácia a diminuição do valor do receituário devolvido relativamente ao mês anterior. Muitas vezes não existe possibilidade de reaver as receitas devolvidas pelo que se trata de dinheiro perdido constituindo assim um enorme prejuízo para a farmácia.

De forma a minimizar os erros na conferência de receituário foi elaborado um procedimento em cadeia que permite desta forma diminuir a probabilidade de ocorrência de erros. Assim, no final do dia cada colaborador confere as suas receitas de forma a detetar erros que possa acidentalmente ter cometido. Caso venha a verificar a existência de erros, a receita é colocada de parte para que o farmacêutico responsável por essa atividade proceda à sua

correção e entre em contacto com o utente de forma a corrigir o possível erro. Após cada um dos membros ter verificado as suas receitas, estas são novamente corrigidas no dia seguinte por um farmacêutico de forma a despistar possíveis inconformidades que tenham passado despercebidas. Caso estas sejam detetadas procede-se às diligências necessárias para corrigir o erro prontamente e da melhor forma possível tanto para o utente como para a farmácia.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de realizar a conferência de receituário, sendo que para este procedimento começava por verificar se a receita se encontrava dentro do prazo de validade, se possuía a assinatura do médico e se os detalhes do doente eram corretos e legíveis. Alguns dos erros detetados foram devido ao facto de as receitas se encontrarem fora do prazo de validade e também devido ao aparecimento de receitas ilegíveis devido a problemas de impressão.

De seguida analisava no verso se o organismo de faturação correspondia ao que vinha na receita, se os códigos de barras impressos eram coincidentes com os medicamentos prescritos e se os preços faturados estavam atualizados e corretamente introduzidos no sistema. A grande maioria dos erros detetados foi a incorreta colocação do organismo de participação. Foram ainda detetados alguns erros no qual foram cedidos comprimidos de libertação imediata ao invés de gastro resistentes, erro provocado pela incorreta leitura da prescrição.

Posteriormente a todas estas verificações as receitas eram carimbadas sendo seguidamente separadas por lotes e por organismos de participação. Caso houvesse a necessidade da correção da receita esta deveria encontrar-se assinada e com a justificação da necessidade de reimpressão.

Aquando da impressão no verso da receita o sistema atribui automaticamente a cada receita um número de lote e de receita, sendo que cada lote é numerado de 1 a 30. Apenas o último lote de cada organismo se pode encontrar incompleto. À medida que os lotes vão sendo preenchidos são emitidos os verbetes de identificação dos quais constam o nome e número da farmácia, mês e ano da fatura, tipo e número sequencial de lote, importância total do lote correspondente ao PVP, importância total do lote paga pelos utentes e importância total do lote a pagar pelo Estado.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de ao longo dos meses decorridos colaborar com a farmacêutica responsável pela conferência de receituário e emissão de verbetes para que no final do mês este processo estivesse conferido de forma a que todas as receitas pudessem ser enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) do Ministério da Saúde.

11.2. Faturação

Como referido anteriormente a faturação representa uma atividade de grande importância que é realizada no final de cada mês. A faturação realiza-se de forma a enviar a todos os

organismos participadores a respetiva fatura para que seja pago à farmácia por estes a sua parte relativa à participação dos medicamentos.

No final de cada mês é desta forma impressa uma relação resumo de lotes na qual constam informações referentes à farmácia (nome e código atribuído pela ANF), data, valor total de PVP, valor de custo para os utentes e valor de custo para o organismo de participação. Toda esta documentação é enviada para o CCF juntamente com todas as receitas divididas por lotes e respetivos verbetes de identificação. Paralelamente a esta atividade é enviado também para a Associação Nacional de Farmácias (ANF) uma cópia da fatura para que esta reembolse de forma mais célere a farmácia, vindo mais tarde a recuperar este dinheiro.

11.3. Receituário devolvido

Após serem enviados todos os documentos anteriormente referidos para o CCF, estes são analisados e caso sejam detetadas algumas anomalias são devolvidas à farmácia todas as receitas mal processadas assim como a respetiva justificação para esta devolução. Nesta devolução a farmácia recebe um documento com o resumo do valor das receitas contendo erro, as respetivas receitas e justificação. Após a análise das devoluções se ter realizado, tive a oportunidade de em conjunto com a farmacêutica responsável de realizar uma nota de crédito à Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) no valor do receituário devolvido retificando desta forma a fatura emitida anteriormente. Realizei ainda a correção de todas aquelas receitas possíveis de serem corrigidas, sendo que em grande parte destes casos solicitou-se aos utentes cuja receita tinha sido devolvida a entrega de nova receita válida para que a farmácia não fosse lesada neste processo.

11.4. Documentos relativos a medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Sendo estas substâncias mais fortemente reguladas, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) impõe às farmácias um controlo rigoroso das mesmas, solicitando a estas o envio periódico de alguns documentos como é o caso do registo de entradas, registo de saídas, mapa de balanço e a cópia de receitas.

Durante o período de estágio, uma das minhas tarefas foi a organização do registo de saídas de MPE assistindo ainda ao envio das mesmas para o INFARMED. Para que aquando da data de envio dos registos para o INFARMED estes estejam preparados, à medida que vão entrando estas substâncias na farmácia procede-se à organização destes documentos. Outra das minhas tarefas referentes a este tipo de documentos foi a organização semanal por data de entrada destes medicamentos na farmácia para que posteriormente o farmacêutico responsável os assinasse e arquivasse até data de envio para o INFARMED.

12. VALORMED

Sendo a Valormed uma sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza pela inutilização e reciclagem dos medicamentos e embalagens fora de uso, este é um projeto de grande valor social (14). De forma a processar esta recolha de resíduos considerados especiais, são distribuídos pelas farmácias de forma gratuita contentores que permitem a recolha dos medicamentos fora de prazo ou embalagens de medicamentos vazias.

Durante a passagem pela FSJ constatei a elevada sensibilização da população para esta recolha, tendo que ser com alguma frequência mudado o contentor utilizado para a recolha. Após o contentor se encontrar cheio, este é fechado e preenchido o rótulo no qual deve constar o nome da farmácia e o peso dos resíduos recolhidos. Posteriormente este contentor é recolhido pelo fornecedor, neste caso a OCP Portugal.

Este projeto permite assim a reciclagem de resíduos medicamentosos de forma a proteger a saúde pública e o ambiente.

13. Conclusão

Finalizado este importante momento de aprendizagem que considerei crucial para o meu futuro enquanto farmacêutico reconheço a minha evolução enquanto pessoa e futuro profissional de saúde. Apesar do período de estágio ter sido relativamente curto, tive a oportunidade de colocar à prova todos os conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos de estudo.

O estágio na FSJ permitiu-me a aplicação de todos os conhecimentos adquiridos assim como uma aprendizagem aprofundada numa vertente profissionalizante. A autonomia com que pude realizar as atividades diárias de um farmacêutico permitiram-me assim aumentar não só o nível de conhecimentos como também de responsabilidade e sensibilidade necessária à realização de um trabalho de contacto com a população. Devido à localização e utentes da FSJ, pude também contactar com inúmeras realidades que certamente me trarão vantagens no meu futuro enquanto profissional de saúde.

Tive assim a oportunidade de acompanhar o dia a dia de um farmacêutico comunitário, realizando todas as tarefas da responsabilidade do mesmo e acompanhando o percurso do medicamento desde a sua entrada na farmácia até à dispensa ao utente.

14. Referências

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos, 3ª Edição, 2009.
2. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro. Diário da República, 2.ª série - N.º 247 de 24 de dezembro de 2007.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto; Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, 1.ª série - N.º 168 de 31 de agosto de 2007.
4. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf; consultado a 5 de maio de 2014.
5. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, 1.ª série - N.º 167 de 30 de agosto de 2006.
6. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República, 1.ª série - N.º 92 de 11 de maio de 2012.
7. Circular Informativa N.º 21/2012 - Cooperação entre o Ministério da Saúde e a Secretaria Regional dos Assuntos Sociais do Governo da Região Autónoma da Madeira: aplicação da adenda ao protocolo de cooperação que estabelece reciprocidade na dispensa de medicamentos. ACSS. 2012.
8. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, v. 3.0, 13/02/2014. INFARMED, ACSS. 2014.
9. WHO Breastfeeding. WHO. Disponível em <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>; consultado a 15 de maio de 2014.
10. Comité Português para a UNICEF - Comissão Nacional. Manual de Aleitamento Materno. Iniciativa Hospitais Amigos dos Bebés. 2008.
11. Base de dados de Suplementos Alimentares. Ministério da Economia e da Inovação, ASAE. 2008.
12. Bragança F. Medicamentos e Suplementos Alimentares: diferenças na avaliação e monitorização - Boletim de Farmacovigilância. INFARMED. 2012; 16(1):3.
13. Decreto-lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1.ª série - N.º 115 de 17 de junho de 2009.
14. Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. Disponível em <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>; consultado a 6 de junho de 2014.
15. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República, 1.ª série - N.º 185 de 24 de setembro de 2008.
16. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República, 1.ª série-A - N.º 147 de 28 de junho de 2003.
17. Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto. Diário da República, 1.ª série-A - N.º 186 de 12 de agosto de 2000.
18. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República, 1.ª série - N.º 145 de 29 de julho de 2008.
19. Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de junho. Diário da República, 1.ª série-A - N.º 145 de 24 de junho de 1999.

Capítulo III - Relatório de Estágio de Farmácia Hospitalar - Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (Covilhã)

1. Introdução

O Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB) é o principal prestador de cuidados de saúde na região da Cova da Beira, tendo como área de influência os concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor (1). Como principal prestador de cuidados de saúde, o CHCB conta com o importante apoio dos Serviços Farmacêuticos (SF) os quais têm um papel fundamental na utilização de forma segura, racional e eficaz do medicamento (2).

Tratando-se de um serviço certificado e acreditado, os SF do CHCB desenvolvem uma atividade de excelência na gestão e logística dos serviços farmacêuticos hospitalares, distribuição de medicamentos pelos diversos serviços clínicos tendo em conta a existência de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, farmacotecnia, farmácia clínica, farmacovigilância e informação do medicamento.

Durante o período de 28 de abril a 20 de junho de 2014 integrei a equipa dos SF do CHCB tendo desta forma a oportunidade de alargar os meus conhecimentos. Este contacto com o dia a dia do farmacêutico hospitalar e da sua integração em equipas multidisciplinares permitiu-me aperceber da importância da existência de um profissional de saúde qualificado como o farmacêutico em ambiente hospitalar.

2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

2.1. Organização

Os SF do CHCB encontram-se divididos em duas farmácias: farmácia do Hospital Pêro da Covilhã e farmácia satélite do Hospital do Fundão. O meu estágio decorreu na farmácia do Hospital Pêro da Covilhã a qual se encontra dividida em quatro grandes áreas de atividade, nas quais tive a oportunidade de passar durante o período de estágio. Entre estas áreas encontra-se o Setor de Ambulatório, Setor de Dose Unitária, Setor de Farmacotecnia e o Armazém. De forma a conseguirem desenvolver todas as atividades os SF, os quais englobam os profissionais afetos à farmácia satélite no Hospital do Fundão, contam com a colaboração de 14 Técnicos Superiores de Saúde (TSS)(4 dos quais em estágio profissional), 6 técnicos de

diagnóstico e terapêutica (TDT) ainda 4 assistentes operacionais (AO). Os SF contam ainda com a colaboração de uma administrativa. Todos estes profissionais exercem a sua atividade sob a direção da Dr.^a Olímpia Fonseca, diretora dos serviços farmacêuticos hospitalares do CHCB.

2.2. Seleção e aquisição de medicamentos

Num mercado tão competitivo como é o setor farmacêutico, são inúmeros os princípios ativos existentes assim como os laboratórios que os produzem. Devido a esta elevada oferta é fundamental de forma a rentabilizar economicamente o funcionamento da instituição a escolha das terapêuticas mais eficazes e que apresentam valores de custo mais baixos. Assim é essencial existir uma cuidada análise no que diz respeito ao custo-efetividade das moléculas escolhidas para pertencerem ao arsenal terapêutico de qualquer instituição de saúde.

A nível da instituição, é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) a escolha dos medicamentos a utilizar, tendo por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) assim como o guia farmacoterapêutico do CHCB. Este último trata-se de uma publicação realizada em formato papel na qual constam todos os medicamentos passíveis de serem prescritos aos doentes do CHCB. Devido ao facto deste guia sofrer alterações de forma periódica, o mesmo encontra-se disponibilizado na intranet do CHCB para que os prescritores tenham acesso em tempo real aos medicamentos que podem ou não ser prescritos.

Pretende-se com a utilização deste tipo de guias terapêuticos a elaboração de perfis de prescrição. Apesar da tentativa de uniformização dos medicamentos prescritos, existem por vezes casos de doentes que ou por inadequabilidade terapêutica ou por qualquer outro motivo necessitam da utilização de medicamentos extra formulário. Nestes casos o médico prescritor preenche um impresso próprio no qual justifica à CFT o motivo da realização do pedido para utilizar um medicamento fora do guia terapêutico do CHCB. Após análise do pedido por parte da CFT esta emite uma decisão final acerca da permissão ou não da utilização desse mesmo medicamento.

No que diz respeito à aquisição de medicamentos, esta é uma atividade da responsabilidade dos SF que cooperam em proximidade com o Serviço de Logística Hospitalar (SLH). A aquisição de medicamentos pelo CHCB pode ser realizada de forma centralizada através do catálogo de aprovisionamento público de saúde (SPMS), concurso público limitado lançado pelo CHCB, negociação direta com os laboratórios produtores, consulta direta aos titulares de AIM ou ainda através de compras urgentes realizadas às farmácias ou distribuidores grossistas locais (3). Qualquer que seja a forma de aquisição utilizada, as compras são sempre realizadas tendo em conta os consumos habituais e consumos esperados no hospital, condições económicas oferecidas pelos fornecedores entre outras.

O sistema informático existente na farmácia é uma ferramenta essencial no processo de aquisição pois permite a definição de pontos de encomenda (PE) com base no consumo médio do mês em curso e no consumo do mês anterior. Desta forma são geradas diariamente propostas automáticas de encomenda que após análise pelo farmacêutico responsável pelo setor de aprovisionamento efetua o pedido de compra ao SLH.

2.3.Receção e conferência de produtos

Nos SF do CHCB são recebidas com uma periodicidade diária encomendas provenientes de armazenistas ou dos próprios laboratórios produtores. Desta forma, constitui uma das atividades diárias da TDT e AO alocada ao setor do armazém a realização da receção destas produtos e a conferência dos mesmos.

Todas as encomendas que chegam ao hospital são inicialmente rececionadas nos SLH, nos quais é realizada uma conferência administrativa. Desta forma os funcionários deste setor conferem se os produtos encomendados correspondem aos produtos recebidos e se o valor faturado corresponde ao valor da nota de encomenda.

Após esta conferência administrativa os produtos são transferidos para o local de receção de encomendas na farmácia (4). Durante a minha passagem pelo armazém realizei diariamente em conjunto com a TDT alocada a esta área a conferência dos produtos recebidos, onde tive em conta as quantidades recebidas, lotes e datas de validade (conferência quantitativa) assim como a integridade de todas as embalagens recebidas (conferência qualitativa). Nas duas semanas nas quais realizei atividades de receção e conferência de produtos, todas as encomendas recebidas se apresentaram em conformidade. Apesar de não ter assistido a uma receção de encomendas com necessidade de conservação no frio, foi-me explicado que estes medicamentos seriam imediatamente armazenados em frigorífico próprio de forma a manter a cadeia de frio onde posteriormente se procederia à sua conferência.

Posteriormente a esta conferência o TDT rubrica todas os impressos, ficando os originais armazenados nos SF. Apenas após a finalização do processo de conferência se procede à entrada dos produtos nos respetivos armazéns onde são armazenados em locais apropriados.

2.4.Armazenamento

Como referido anteriormente, é apenas após a receção e conferência dos produtos que estes se encontram aptos para o armazenamento. Uma parte significativa da medicação encontra-se armazenada em prateleiras de metal deslizantes organizada por ordem alfabética. Os tuberculostáticos, antibióticos, medicação de ambulatório (incluem os anticoncepcionais), material de penso, suplementos alimentares, medicação de estomatologia, colírios e hemoderivados são uma exceção pois encontram-se armazenados em local separado dos restantes, obedecendo no entanto à organização por ordem alfabética. O armazenamento realizado tem em conta a data de validade sendo que os medicamentos que expiram primeiro

o seu prazo de validade são armazenados à frente dos restantes de forma a serem os primeiros a sair (*FEFO - first expiry first out*) (5). Durante a minha passagem pelo armazém participei no armazenamento de alguns produtos tendo sempre o cuidado de verificar que o produto colocado mais à frente era aquele que possuía um menor prazo de validade.

O armazenamento não é apenas realizado em prateleiras deslizantes sendo que alguns produtos são armazenados de maneira diferente. Entre estes encontram-se os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), citotóxicos, inflamáveis, desinfetantes, injetáveis de grande volume e medicamentos de armazenamento no frio.

No que diz respeito aos MEP estes sofrem uma legislação mais apertada tendo que ser obrigatoriamente armazenados em local separado dos restantes medicamentos. Os MEP são armazenados num armário de metal com dupla fechadura. Relativamente aos citotóxicos, devido à toxicidade que apresentam quer para o manipulador quer para o meio ambiente estes encontram-se armazenados de forma especial de forma a diminuir o risco de quebras dos mesmos avisando para uma precaução adicional. Desta forma os citotóxicos também são armazenados num armário separado dos restantes que se encontra sinalizado a vermelho e com as palavras “Medicamentos Citotóxicos”. Além desta informação visual, o armário de armazenamento dos citotóxicos também possui em cada prateleira uma proteção contra queda. Existe também junto ao armário de armazenamento dos citotóxicos um *kit* anti derrame. Quanto aos produtos inflamáveis estes encontram-se armazenados numa sala própria separada do restante armazém. Esta sala possui algumas características peculiares como por exemplo uma porta de fecho automático a abrir para fora, paredes resistentes ao fogo, chão impermeável e barreira contra eventuais derrames (4).

Relativamente aos desinfetantes e injetáveis de grande volume estes encontram-se armazenados em salas próprias devido à elevada rotação destes produtos e do grande espaço que necessitam para ser armazenados. No que diz respeito aos medicamentos para armazenamento no frio estes encontram-se armazenados em duas câmaras frigoríficas.

Para além de todos os medicamentos referidos anteriormente, é também da responsabilidade dos SF a realização da gestão dos gases medicinais. Devido ao grande volume destes e devido a preocupações com a segurança os gases medicinais encontram-se armazenados ou em cisternas no exterior do hospital ou nas instalações do Serviço de Instalações e Equipamentos (SIE). Apesar dos gases medicinais se localizarem fora das instalações da farmácia, estes são alvo de inspeções periódicas por parte dos SF. Quando os serviços clínicos necessitam de gases medicinais não canalizados, estes fazem a requisição ao SIE sendo que no final do mês a informação relativa aos consumos é cedida aos SF de modo a que possam realizar a imputação de consumos dos serviços.

Uma vez que em contexto hospitalar grande parte da medicação é individualizada, existe por vezes a necessidade de proceder à individualização dos comprimidos. Uma vez que alguns

laboratórios não colocam em cada alvéolo do blister informação referente ao princípio ativo, dosagem, validade e lote, é necessário rotular desta medicação antes de se proceder à individualização da mesma. São desta forma impressos em papel autocolante e com o formato apropriado todas estas informações. Durante a minha passagem pelo armazém constituiu uma das minhas atividades diárias a rotulagem de inúmeros medicamentos. Para realização desta atividade tive sempre o cuidado de verificar se a informação impressa na cartongem correspondia à informação a colar no blister.

No armazém são inúmeros os medicamentos com os quais contactei diariamente. Devido à probabilidade de ocorrência de erros aquando da satisfação de pedidos sentiu-se no CHCB a necessidade de desenvolver métodos que permitam a diminuição dos mesmos. Desta forma, encontra-se pelo armazém sinalética com avisos relativos à existência de embalagens idênticas, existência de dosagens diferentes para o mesmo princípio ativo e o facto de alguns medicamentos serem potencialmente perigosos para o doente.

2.5. Contagem de stocks

Para que as existências no armazém correspondam aos ativos reais existentes devem ser realizadas contagens periódicas de forma a minimizar as discrepâncias. Ao contrário do que sucede noutras instituições de saúde, no CHCB ao invés de se realizarem inventários anuais, são realizadas contagens diárias de alguns produtos. São assim retiradas diariamente listagens dos produtos a contar de modo a que os produtos A da classificação ABC(6) sejam todos contados quinzenalmente, os produtos classificados como B sejam contados mensalmente e os produtos classificados como C sejam contados de 2 em 2 meses.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos é uma das principais atividades dos SF do CHCB requerendo uma grande responsabilidade pois é necessário garantir que chega ao doente certo a medicação prescrita pelo seu médico, na posologia, doses e formas farmacêuticas corretas.

Sendo a distribuição um grande pilar dos SF, esta encontra-se dividida em várias áreas, nomeadamente a distribuição clássica ou tradicional, a distribuição pelo sistema semiautomatizado de dispensa de medicação (*PyxisTM*), a distribuição por reposição de *stocks* nivelados, a distribuição individual diária em dose unitária e a distribuição em ambulatório (7).

Apesar do setor de distribuição se encontrar dividido nas áreas anteriormente referidas é de principal destaque o papel do farmacêutico em cada uma delas. Antes de se proceder à distribuição de medicamentos, a prescrição é obrigatoriamente validada por um farmacêutico, o qual verifica sempre a possibilidade da ocorrência de interações medicamentosas, o aparecimento de reações adversas à medicação e ainda a adequação da

terapêutica ao diagnóstico do doente. Desta forma, o farmacêutico exerce as suas funções tendo sempre como ponto principal da sua atividade o doente.

3.1. Distribuição tradicional

O sistema de distribuição tradicional, ou mais concretamente a reposição de *stocks* por níveis pré-definidos, tem em conta o estabelecimento para cada serviço de um perfil de consumos. Desta forma e por acordo entre o Enfermeiro-chefe do serviço em questão e os SF são definidos perfis de consumo e *stocks* máximos para cada serviço. Com base nos consumos de cada serviço clínico do CHCB, estes realizam em dias específicos pedidos de reposição por via informática.

Após a contagem diária de *stocks* a atividade realizada de seguida durante o período de estágio foi posteriormente à impressão dos pedidos por parte TDT dar início à satisfação dos mesmos. Os pedidos realizados por cada serviço são acondicionados em caixas próprias para o transporte de medicamentos, sendo posteriormente conferidos pela TDT. Mais tarde estes pedidos são entregues nos serviços clínicos pelos AO.

3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

A distribuição por reposição de *stocks* nivelados é também da responsabilidade do armazém dos SF. Apesar de ser um sistema semelhante ao anterior, para esta distribuição existem em vários serviços clínicos do hospital carros apropriados para armazenamento de medicamentos [unidade de cuidados intensivos (UCI), unidade de acidentes vasculares cerebrais (AVC), neonatologia, unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica e viatura médica de emergência e reanimação (VMER)]. Estes carros são divididos em gavetas, nas quais se encontram as designações dos medicamentos existentes em cada uma assim como o nível máximo desse mesmo medicamento. É da extrema importância a existência destes carros nos vários serviços uma vez que permite o acesso rápido a determinada medicação.

Os carros de medicação referidos anteriormente são enviados com uma periodicidade definida aos SF de forma a serem repostos os medicamentos consumidos. Durante a minha passagem pelo armazém realizei a reposição dos medicamentos consumidos nos vários carros. Para a realização desta atividade contava com o apoio de um leitor ótico de códigos de barras, permitindo a imputação imediata dos consumos ao serviço ao qual pertence o carro. Apesar de não ter realizado o controlo de validades dos medicamentos existentes nos diversos carros foi-me inculido que este se realiza com uma periodicidade mensal.

3.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™

De modo a diminuir os erros associados à administração de medicamentos e a melhorar o acesso aos mesmos pelas equipas de enfermagem, o CHCB dispõe de sistemas semiautomatizados de distribuição de medicamentos (Pyxis™). Além das vantagens

anteriormente enumeradas, este sistema permite ainda realizar um melhor controlo dos prazos de validade.

Também este sistema semiautomatizado tem definidos *stocks* mínimos e *stocks* máximos tendo em conta os perfis de consumos dos serviços nos quais os Pyxis™ se encontram. Quando o *stock* mínimo de qualquer medicamento é atingido gera-se automaticamente no armazém um alerta que permite saber que aquele produto necessita de reposição. À exceção destas reposições extraordinárias são realizadas com uma periodicidade pré-definida a reposição dos Pyxis™ existentes no serviço de urgência, urgência pediátrica, bloco operatório e unidade de cuidados agudos e diferenciados (UCAD). Durante a reposição deste sistema semi automatizado deve fornecer-se informação ao sistema acerca do medicamento a repor, quantidade a repor, se a quantidade na gaveta corresponde à indicada pelo sistema e se o prazo de validade apresentado pelo sistema corresponde ao menor prazo de validade existente na gaveta.

3.4. Dose unitária

Apesar de existirem várias áreas de distribuição, durante o período de estágio pude constatar que uma parte considerável da medicação distribuída pelos SF é realizada através do setor de dose unitária. Este setor distribui a medicação necessária aos doentes que se encontram internados (excetuando a medicação que se encontra sujeita a circuitos próprios de distribuição, como é o caso dos hemoderivados e MEP). A medicação é assim distribuída para os doentes internados nos vários serviços clínicos para um período de 24 horas, sendo esta dividida para cada doente numa gaveta ou cassette individualizada e identificada através da impressão de etiquetas. De acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar este método de distribuição é “o mais seguro e eficaz” e permite a “disponibilidade do medicamento correto, ao doente correto, na quantidade e qualidade certa” (7). Esta forma de distribuição apresenta inúmeras vantagens nomeadamente o aumento da segurança no circuito do medicamento, o facto de permitir ao farmacêutico estudar e avaliar o perfil farmacoterapêutico do doente, a diminuição do risco de possíveis interações medicamentosas assim como uma racionalização de custos e da terapêutica (7).

Tal como em todas as formas de distribuição, também a distribuição por dose unitária se inicia através da prescrição médica. Desta forma, para que o processo de distribuição se inicie tem de ocorrer a prescrição com subsequente validação por parte do farmacêutico. Durante o período de estágio assisti ao processo de validação por parte das farmacêuticas alocadas a esta área que no CHCB, se realiza em sala própria denominada sala da “Dose Unitária”. Durante a validação, o farmacêutico verifica se a prescrição se encontra corretamente identificada com os nomes do prescriptor e doente, se o medicamento está prescrito por Denominação Comum Internacional (DCI), e qual a forma farmacêutica, posologia, diagnóstico, alergias conhecidas do doente, doenças crónicas e, quando aplicável,

a justificação para a prescrição (caso dos antibióticos de uso restrito). A validação da prescrição permite também ao farmacêutico detetar e retirar da prescrição por dose unitária alguns medicamentos cuja distribuição é realizada pela distribuição tradicional como é o caso dos soros e injetáveis de grande volume. Durante esta validação, é ainda função do farmacêutico o cálculo do número de ampolas ou unidades necessárias no caso das perfusões, utilizando para este cálculo a velocidade de perfusão e o volume de diluição. Pretende-se com o processo de validação evitar possíveis duplicações terapêuticas, interações, alergias, doses, via ou frequências de administração incorretas, verificando também o cumprimento do guia farmacoterapêutico do CHCB. Caso surja alguma dúvida de cariz científico durante o processo de validação, o farmacêutico tem sempre o apoio de publicações científicas existentes na sala de dose unitária além do sistema informático que foi construído tendo por base bibliografia apropriada. Em caso de dúvidas relativas à prescrição, o farmacêutico deve ainda esclarecer as mesmas através do contacto com o médico.

Com exceção dos serviços de AVC e UCI (devido ao facto de apresentarem sistemas informáticos diferentes), todas as prescrições chegam ao setor de dose unitária através do sistema informático. Os dois serviços que constituem exceção requerem um passo adicional de transcrição das prescrições para o sistema antes de se proceder à sua validação. Após a validação (semelhante à descrita no parágrafo anterior), realizada com o objetivo de diminuir os erros de posologia e duplicação terapêutica, é então iniciado o processo de preparação dos medicamentos.

O processo pós-validação inicia-se com a emissão dos mapas de distribuição pelo farmacêutico para os sistemas semiautomatizados de dispensa de medicamentos (*Kardex* e *FDS*) os quais em conjunto com os medicamentos armazenados em gavetas e no frio, constituem o *stock* pertencente ao armazém 12 do CHCB. Estes sistemas semiautomatizados apresentam algumas vantagens no que diz respeito à diminuição dos erros, redução do tempo de preparação dos medicamentos assim como uma melhoria na qualidade desta tarefa.

A medicação é preparada pelos TDT em conjunto com os AO alocados ao armazém 12. Durante o processo de preparação da medicação, esta é dividida por gavetas inseridas em cassetes, sendo que cada uma destas se encontra identificada com o serviço a que pertence. Os TDT são também responsáveis pela correta identificação de cada gaveta através de uma etiqueta que possui o nome, número de processo, serviço, cama e data. Em caso de rutura de *stock* deve seguir dentro da gaveta um impresso a justificar o facto de a medicação não se encontrar completa. A medicação mais volumosa ou que necessite de armazenamento no frio não segue o mesmo circuito, sendo que a primeira é enviada aos serviços em caixas maiores corretamente identificadas, enquanto a restante permanece no frio até envio para os serviços. Apesar de diariamente se preparar apenas medicação para 24 horas, as sextas-feiras e vésperas de feriado constituem uma exceção uma vez que é preparada a medicação a triplicar e a duplicar, respetivamente.

Após preparação da medicação por parte dos TDT as cassetes regressam à sala da dose unitária para que sejam conferidas pelos farmacêuticos antes de serem entregues aos serviços clínicos. Durante a passagem pela dose unitária tive a oportunidade de em conjunto com as farmacêuticas presentes, realizar a conferência da medicação introduzida nas cassetes. Desta forma, uma das minhas tarefas foi a impressão dos mapas de medicação gerados inicialmente e de seguida verificar gaveta a gaveta se toda a medicação pedida correspondia ou não à medicação que tinha sido colocada nas mesmas. Alguns minutos antes da hora estipulada de entrega, tive ainda a oportunidade de verificar no sistema se houve alguma alteração à medicação ou se algum doente teve alta médica, transferência entre serviços ou troca de camas para que se possam realizar as alterações às gavetas antes das mesmas serem entregues.

Posteriormente à conferência, a medicação é entregue nos respetivos serviços clínicos por parte dos AO nos horários predefinidos, procedendo os mesmos à recolha dos módulos do dia anterior. Aquando do retorno das cassetes para os SF do CHCB, as gavetas são novamente conferidas de forma a verificar se houve alguma medicação que não foi administrada. Caso venha medicação devolvida, procede-se à revertência da mesma em nome do doente ao qual esta se destinava. Posteriormente, caso se verifique a conformidade da mesma, esta medicação entra novamente no *stock* permitindo diminuir o desperdício de medicação. A equipa de enfermagem de cada serviço é responsável pela conferência de possíveis falhas, devendo comunicar as mesmas, caso existam, à farmácia no prazo máximo de duas horas.

À semelhança do que acontece em todas as secções dos SF é realizado um controlo de qualidade dos serviços de dispensa de medicamentos em dose unitária através de alguns indicadores de qualidade definidos. Entre os indicadores definidos para esta área encontra-se o cumprimento do horário de entrega da medicação nos serviços, o número de regularizações de *stock* realizadas no armazém 12 e ainda o número de erros detetados na dispensa de medicação para 24 horas. Durante o período de estágio, após conferência da medicação distribuída em dose unitária, nos casos em que detetei erros anotei os mesmos em folha de *Excel* assim como o número total de doentes desse serviço de forma a calcular a percentagem de erro.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a controlo especial: hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos

3.5.1. Setor de ambulatório

Devido aos constantes avanços da ciência, o conhecimento acerca dos medicamentos e princípios ativos tem assistido a uma enorme evolução nos últimos anos. Este conhecimento tem sido aplicado no sentido de melhorar a qualidade de vida do doente permitindo em muitos casos que este possa realizar a terapêutica de forma oral e num ambiente mais

familiar (4). Neste sentido tem-se assistido ao aumento do número de medicamentos cedidos a doentes em regime ambulatorio.

Os SF do CHCB à semelhança do que acontece noutros hospitais, possuem um setor de ambulatorio responsável pela gestão e distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatorio. Além destes medicamentos, existem ainda duas outras categorias de medicamentos sujeitos a controlo especial por parte dos SF, nomeadamente os hemoderivados e MEP. A distribuição deste tipo de medicamentos é também da responsabilidade do setor de ambulatorio.

De acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (7) o setor de ambulatorio deve-se localizar num local de fácil acesso pelo exterior pelo que o setor de ambulatorio do CHCB cumpre este requisito. O setor de ambulatorio encontra-se no piso 0 do CHCB sendo de acesso fácil por parte dos utentes. Além do fácil acesso, o setor de ambulatorio caracteriza-se por ser um espaço reservado que permite a privacidade e a confidencialidade acerca de todos os assuntos discutidos/abordados com o farmacêutico hospitalar. Durante o período de estágio pude constatar estes factos, pois o farmacêutico responsável por este setor apenas permite a entrada de uma pessoa de cada vez, tendo as restantes que aguardar a sua vez em local apropriado. O setor de ambulatorio encontra-se também equipado com dois frigoríficos (que permitem a conservação de medicamentos que necessitem de ser armazenados entre 2°C e 8°C), armário de dupla fechadura (para armazenamento de MEP), um armário para armazenamento de alguns medicamentos e ainda um sistema automatizado de dispensa de medicamentos (*Consis®*). Este sistema automatizado permite ao farmacêutico a realização de um melhor controlo de *stocks*, controlo de validades e diminuição dos erros associados à dispensa de medicamentos.

De forma a permitir um funcionamento do setor de ambulatorio estão alocadas a este serviço duas farmacêuticas (Dr.^a Rita Moras e a Dr.^a Inês Eusébio). Este setor funciona num horário sem interrupções das 9 até às 19 horas durante a semana e aos sábados das 9 às 16 horas.

Tal como nas restantes áreas, este setor encontra-se abrangido por um sistema informático que permite a correta realização de todas as tarefas do farmacêutico. Este sistema permite entre outras funcionalidades a realização da correta imputação de consumos aos doentes e serviços, realização de um rigoroso controlo de prazos de validade e *stocks* e validar as prescrições realizadas aos utentes. Com a prescrição *online* a ser adotada em quase todos os serviços clínicos do CHCB, o sistema informático tem um papel fundamental pois basta o doente apresentar a sua identificação para o farmacêutico ter acesso direto à prescrição realizada pelo médico, assim como o histórico de prescrições anteriores.

3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatorio

Apesar de estar contemplado na legislação a venda de medicamentos em condições especiais no setor de ambulatorio (8), é política da instituição procurar primeiro uma alternativa terapêutica junto do médico prescriptor e caso não haja, o medicamento é cedido gratuitamente pelos SF do CHCB. Durante o período de estágio apenas assisti e procedi à dispensa de medicamentos legislados e de forma gratuita, isto é, todos os medicamentos são comparticipados a 100% pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) (9). Esta cedência de medicamentos é realizada maioritariamente a doentes provenientes da consulta externa/hospital de dia do CHCB ou provenientes de outro hospital ou instituição privada (apenas para os medicamentos prescritos ao abrigo do despacho n.º 18419/2010) (10), doentes que após alta hospitalar necessitem de medicamentos de uso exclusivo hospitalar e pontualmente a doentes provenientes do serviço de urgência. Devido ao facto de no CHCB apenas existirem algumas especialidades referidas no regime de comparticipação especial de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia hospitalar, apenas se encontra disponível medicação para algumas patologias, nomeadamente artrite reumatóide, espondilite anquilosante, insuficientes renais crónicos, doentes infetados pelo VIH e hepatite B e C, psoríase em placas, artrite psoriática, artrite idiopática poliarticular juvenil, esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla (EM), doença de Crohn e utentes seguidos na consulta de planeamento familiar. Durante o período de estágio assisti e realizei algumas dispensas de medicamentos, sendo grande parte destas dispensas realizadas a utentes provenientes da consulta de planeamento familiar, esclerose múltipla e doentes com artrite reumatóide.

Para além dos medicamentos passíveis de cedência a doentes em regime ambulatorio, existem ainda alguns que requerem aprovação pela CFT para poderem ser cedidos pelos SF. Esta autorização é necessária para medicamentos de última linha e medicamentos de alto custo, como é o caso dos medicamentos biológicos e medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão pulmonar. Existem ainda medicamentos que não têm suporte legal para cedência em ambulatorio, pelo que necessitam de uma autorização do Conselho de Administração (CA) (exemplo: manipulados e medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B).

Todos estes procedimentos extraordinários referidos anteriormente são necessários visto tratar-se de medicamentos em que é necessário ter uma atenção especial por parte do farmacêutico no que diz respeito à adesão à terapêutica, farmacovigilância e ainda devido à necessidade de serem comparticipados na sua totalidade devido ao elevado custo da terapêutica.

Durante o período de estágio pude constatar que a maioria das receitas chega aos SF por via *online*, tendo no entanto a possibilidade de analisar algumas das receitas que chegam em formato de papel. Apesar de a Direção Clínica do CHCB ter dado indicações para que todas as receitas sejam prescritas em formato eletrónico, existem algumas exceções que permitem

ainda a prescrição em formato papel. Desta forma, após dispensa do medicamento é necessário proceder à transcrição da receita para o sistema informático.

Para que a prescrição *online* seja possível, é necessária a existência de um sistema informático que permita a comunicação entre o médico prescriptor e os serviços farmacêuticos. Esta receita *online* deve apresentar-se corretamente preenchida por um médico do CHCB, com a instituição, serviço, dados do doente e a terapêutica prescrita. A cedência de medicamentos biológicos contemplados no despacho n.º 18419/2010 (10) seguidos noutros hospitais do SNS ou numa instituição privada devidamente certificada pela Direção Geral de Saúde (DGS) constitui uma exceção ao disposto anteriormente.

A receita *online* veio trazer enormes vantagens no que diz respeito à diminuição dos erros de prescrição e dispensa assim como de erros de transcrição para o sistema informático, permitindo a troca de informação entre médicos e farmacêuticos de forma a melhorar a adesão à terapêutica e o uso correto e racional do medicamento.

Independentemente do formato da prescrição efetuada pelo médico, antes de se proceder à cedência da medicação aos doentes o farmacêutico procede à validação da prescrição. Desta forma, é verificada toda a informação relativa ao doente, médico, local de prescrição, data de emissão, se o medicamento se encontra por DCI, dosagem, posologia e data da próxima consulta. Toda esta informação é essencial para diminuir a probabilidade de ocorrência de erros. A informação da data da próxima consulta é bastante importante pois permite que o farmacêutico saiba a quantidade exata de medicação a dispensar. Durante o período de estágio foi possível assistir ao contacto telefónico entre farmacêutico e médico por forma a esclarecer dúvidas suscitadas durante o processo de validação.

Assim que tudo esteja conforme os procedimentos internos definidos para o CHCB, o farmacêutico procede à preparação da medicação antes de a ceder. Antes de se proceder à dispensa da medicação o farmacêutico informa sempre o doente de forma oral e/ou escrita, através de folhetos informativos e pictogramas, acerca da correta conservação do medicamento, posologias e potenciais efeitos adversos.

O ato da dispensa no setor de ambulatório pode ser realizada diretamente ao doente ou ao seu cuidador, visto que muitas das vezes os doentes devido à sua condição ou idade avançada não podem dirigir-se aos SF do CHCB. Apesar da possibilidade de cedência ao cuidador, o primeiro ato de dispensa de determinada terapêutica é sempre realizado ao doente por forma a transmitir ao mesmo toda a informação considerada relevante pelo farmacêutico. Durante o período de estágio pude ainda constatar o facto de a medicação não ser dispensada ao doente nem ao cuidador sem estes se encontrarem identificados através de Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão.

Apesar de muitas das receitas que chegam aos SF, quer por via *online* quer em papel possuírem um elevado prazo de validade, apenas são realizadas dispensas parcelares de

medicação suficiente para um mês. Desta forma o farmacêutico consegue ter um contacto periódico com o doente, tendo oportunidade para avaliar com grande regularidade a adesão à terapêutica, reforçar a passagem de informação ao doente e/ou cuidador, podendo ainda avaliar a ocorrência de possíveis efeitos adversos.

Durante a minha permanência no setor de ambulatório assisti a um caso que demonstra a importância deste contacto periódico com o doente, descrevendo-se o mesmo de seguida.

Caso 1: Doente do sexo masculino, seguido na consulta de reumatologia a realizar terapêutica com adalimumab. Devido a alguns atrasos no levantamento da medicação, o farmacêutico contactou telefonicamente o médico e entregou ao mesmo, em formato papel, um impresso de notificação, no qual registou todas as informações relativamente às datas de levantamento previsto da medicação e as datas nas quais o doente levantou a mesma.

Relativamente à dispensa, existem exceções que permitem a dispensa de medicação para períodos superiores a um mês. Nos casos em que os doentes residem a uma distância superior a 25 quilómetros do hospital ou não se consigam deslocar ao mesmo assim como a dispensa de anticoncepcionais são as exceções nas quais a medicação é cedida para um período superior a um mês. No primeiro caso é enviada por correio medicação para dois meses, desde que o preço da mesma não exceda 50€ e não necessite de condições especiais de armazenamento. Durante a minha passagem pelo setor de ambulatório tive a oportunidade de acondicionar a medicação para enviar pelo correio, que ocorre todas as segundas feiras. No caso dos anticoncepcionais é realizada a dispensa de medicação para um período de três meses.

Aquando da primeira cedência são ainda fornecidos aos doentes, cuja medicação ultrapassa a quantia de 200€ a respetiva fatura, para que desta forma tomem conhecimento do custo da sua terapêutica ao estado permitindo a melhoria da adesão à terapêutica e o aumento do sentido de responsabilidade evitando desperdícios.

Toda a medicação cedida no setor de ambulatório é conferida no dia seguinte à dispensa. Durante a minha passagem no setor de ambulatório tive oportunidade de realizar, em conjunto com o farmacêutico presente, a conferência de todos os medicamentos dispensados. Ao conferir as cedências do dia anterior pretende-se verificar se as mesmas foram aos doentes corretos nas dosagens corretas, faturadas ao centro de custo certo e se, no caso de receita manual, esta foi corretamente transcrita para o sistema informático. No processo de conferência de receita, constatei que é dada particular atenção à medicação cedida, número de lote e número de imputação no sistema, o qual é registado. Após todas as receitas serem conferidas, as manuais e as eletrónicas em formato de papel, são divididas por especialidade e arquivadas em *dossiers* apropriados. Estes *dossiers* além de se encontrarem divididos por especialidade, encontram-se ainda divididos por receitas cedidas na totalidade e receitas parcialmente cedidas.

Durante o processo de conferência tive a oportunidade de em conjunto com o farmacêutico, enviar via eletrónica para a faturação todo o receituário faturável aos vários subsistemas de saúde.

Além dos processos de dispensa de medicação e burocracia associada, é ainda função do farmacêutico realizar uma contagem bissemanal de todo o *stock* existente no setor de ambulatório (armazém 20) de forma a minimizar erros de *stock* e de imputação. Durante as 2 semanas de presença no setor de ambulatório colaborei nas quatro contagens de *stock* realizadas.

Visto o CHCB ser um hospital acreditado pela *Joint Commission International (JCI)* e os SF se encontrarem certificados pela ISO 9001/2008 existem controlos periódicos de qualidade que são realizados tendo em conta alguns indicadores. Os principais indicadores de qualidade existentes no serviço de ambulatório são o aumento do número de folhetos informativos e diminuição dos erros de dispensa e imputação ao sistema informático. Tive a oportunidade de participar ativamente neste processo de controlo de qualidade durante a passagem pelo setor de ambulatório. Realizei ainda de um folheto informativo para entregar aos doentes a realizar terapêutica com imatinib (anexo IV) e um trabalho relativo à ELA e ao riluzol (anexo V).

3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: hemoderivados e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

3.5.3.1. Hemoderivados

Os hemoderivados ou medicamentos derivados do plasma humano são medicamentos utilizados a nível hospitalar para tratamento de determinadas patologias e devido à possibilidade de transmissão de doenças infetocontagiosas estes estão sujeitos a um processo de distribuição especial. Apesar de serem sujeitos a rigorosos controlos de pesquisa e deteção de todos os possíveis contaminantes conhecidos, a necessidade de estarem sujeitos a um controlo especial, prende-se com o facto de no futuro poderem surgir novos agentes patogénicos desconhecidos até então. Através deste especial controlo realizado, seria possível a identificação de todos os doentes aos quais foi administrado determinado lote.

Durante a passagem pelo setor de ambulatório foi possível verificar o importante papel do farmacêutico neste circuito especial, pois no caso dos hemoderivados, é função do farmacêutico o cálculo da dosagem necessária ao tratamento, validação, cedência assim como o encerramento de todo o circuito de hemoderivados.

O Despacho conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro define “*os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos hemoderivados*”(11). No CHCB estes medicamentos são distribuídos quer para os serviços clínicos quer para doentes em regime de ambulatório. O médico prescriptor, para proceder à requisição desta medicação,

preenche obrigatoriamente um formulário específico da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, sendo este constituído por duas vias: “via farmácia” e “via serviço”. Neste formulário (anexo VI) o médico prescritor deve obrigatoriamente preencher a sua identificação, o nome do doente e a justificação clínica para a prescrição (quadros A e B). De seguida, estes formulários chegam à farmácia através dos AO, os quais fazem o levantamento da medicação após a validação da requisição por parte do farmacêutico. Foi possível durante a passagem pelo setor de ambulatório proceder ao preenchimento da restante informação necessária, nomeadamente o número da requisição, medicamento cedido, o lote e ainda o Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) emitido pelo INFARMED (quadro C). As duas vias são posteriormente separadas, ficando uma armazenada na farmácia e a outra no respetivo serviço no qual a medicação é administrada. Antes da cedência da medicação são etiquetadas com a identificação do doente todas as embalagens que saem da farmácia por forma a diminuir os erros que possam acontecer no transporte e administração aos doentes. A “via serviço” acompanha a medicação até ao serviço clínico no qual a mesma é administrada, pelo que neste serviço, deve ser preenchido o quadro D com a data de administração, medicamento, dose, quantidade, lote e assinatura do enfermeiro que procedeu à administração.

Periodicamente e inserido nos controlos de qualidade realizados existe um farmacêutico (Dr.^a Andreia Zenaide) responsável pela visita aos serviços clínicos onde se realizam as administrações dos hemoderivados, de forma a verificar a existência ou não de inconformidades no que diz respeito ao correto preenchimento do quadro D por parte da enfermagem, encerrando desta forma o circuito de hemoderivados. Para além do indicador de qualidade anteriormente referido, existe outro que diz respeito às devoluções para a farmácia dos hemoderivados não administrados nas 24 horas seguintes à sua não utilização. Durante a presença no setor de ambulatório tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico responsável por esta atividade a todos os serviços clínicos do CHCB de forma a avaliar a existência ou não de inconformidades que mais tarde seriam informaticamente analisadas por forma a verificar se os indicadores de qualidade se encontram ou não dentro das metas estabelecidas.

3.5.3.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Para além dos hemoderivados, os MEP também se encontram sujeitos a um controlo especial, existindo para isso um circuito próprio para estes. Dentro do circuito dos MEP nos SF apenas estão envolvidos farmacêuticos, sendo o setor de ambulatório o serviço responsável pela distribuição dos mesmos por todos os serviços clínicos.

Os MEP encontram-se armazenados no armazém central (armazém 10) e no setor de ambulatório (armazém 20), separados dos restantes medicamentos em armários de metal com dupla fechadura de modo a garantir a segurança dos mesmos. Além deste *stock* existente nos SF existem também nos serviços clínicos armazenados em cofre de metal com dupla

fechadura um *stock* de MEP definido de acordo com as necessidades e consumos desse serviço. Após a prescrição por parte do médico recorre-se a este *stock* existente nas enfermarias para a agilizar o processo de administração. Para reposição dos medicamentos consumidos é necessária a utilização de um impresso próprio (Anexo X da Imprensa Nacional - Casa da Moeda) no qual é registado o nome do doente a quem foi administrado, princípio ativo administrado, dose, posologia, serviço no qual o doente se encontra internado e ainda a identificação do enfermeiro que procedeu à administração (anexo VII). Para que esta requisição seja validada pelo farmacêutico deve também ser assinada pelo diretor do serviço ou seu legal substituto. Salienta-se ainda o facto de que cada requisição apenas pode conter um princípio ativo. Nos serviços nos quais existem sistemas automatizados de dispensa de medicamentos (Pyxis™) o anexo X é substituído por listagens que são impressas pelo sistema, por autorização da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED).

Após a receção das requisições nos SF, o farmacêutico valida a mesma registando no mesmo documento a medicação cedida e os respetivos lotes ficando o original arquivado nos SF e o duplicado segue juntamente com os MEP para o serviço requerente. Posteriormente o farmacêutico efetua a transcrição da requisição para o sistema informático sendo que a conferência dos mesmos é realizada no dia seguinte à dispensa. A administrativa procede trimestralmente ao envio da listagem dos consumos de estupefacientes para o INFARMED.

Visto tratarem-se de medicamentos sujeitos a um circuito especial, também os *stocks* são rigorosamente controlados. Nos armazéns 10 e 20 tive a oportunidade de realizar a contagem de *stocks* semanalmente, sendo a mesma realizada todas as sextas-feiras. Auxiliei também na contagem de *stocks* mensal e controlo de prazos de validade que são realizados nos serviços clínicos do CHCB.

4. Farmacotecnia

Apesar da quantidade de manipulados e a preparação de medicamentos estar a diminuir ao longo dos tempos, este setor apresenta ainda um grande volume de preparações diárias. Não obstante, existem medicamentos que apesar de serem comercializados pela indústria, necessitam de manipulação prévia para que possam ser administrados aos doentes. Existem ainda outros casos de preparações pediátricas, que não se encontram comercializadas pelo que necessitam de manipulação de forma a adaptar a medicação às características destas populações especiais como é o caso de algumas preparações pediátricas preparadas no sector de farmacotecnia do CHCB.

No CHCB, o sector de farmacotecnia dos SF prepara bolsas de nutrição parentérica (NP) e outros manipulados estéreis, fármacos citotóxicos e biológicos, formulações magistrais não estéreis, água purificada, procedendo ainda à reembalagem de medicamentos.

4.1. Nutrição Parentérica

Para que o organismo possua energia e nutrientes essenciais para o normal funcionamento e recuperação em caso de dano, necessita que haja uma alimentação adequada às necessidades. Apesar de no indivíduo saudável a ingestão dos alimentos necessários ser realizada através da boca, existem casos em que ou por comprometimento do trato gastrointestinal ou por qualquer outra situação que impeça a ingestão de alimentos este aporte de alimentos não se pode realizar. Foram assim desenvolvidos métodos que permitiram ultrapassar estas dificuldades na alimentação de um indivíduo.

A NP consiste na administração intravenosa de nutrientes, utilizando-se assim exclusivamente em doentes cujas necessidades metabólicas e/ou nutricionais não podem ser cobertas pela nutrição normal ou entérica (12).

As bolsas existentes no CHCB destinam-se à administração por veia central (veias subclávia, jugular ou femoral) ou para administração em veia periférica. A grande diferença entre estas bolsas prende-se com as diferentes concentrações dos seus constituintes e a osmolaridade das mesmas, pelo que as bolsas para administração por veia central possuem uma maior osmolaridade devido ao maior calibre das veias nas quais são administradas (12). Independentemente da via de administração das bolsas de NP disponíveis, estas encontram-se divididas em três compartimentos, os quais contêm respetivamente uma mistura de hidratos de carbono, lípidos e aminoácidos.

De forma a não ocorrer desperdício de recursos, a primeira atividade da farmacêutica responsável pelas bolsas de NP logo pela manhã é verificar quais os doentes prescritos com as mesmas e posteriormente telefonar para os serviços nos quais os doentes se encontram internados de forma a verificar se existe no frigorífico do serviço clínico alguma bolsa não utilizada. Caso algum doente tenha suspenso a utilização de bolsa de NP ou por algum motivo não tenha realizado a mesma existe assim a possibilidade de esta ser reaproveitada após verificação da conformidade da mesma.

Antes de se iniciar o processo de preparação de bolsas de NP, os farmacêuticos verificam sempre no sistema informático as prescrições e procedem à validação das mesmas. Com esta validação o farmacêutico procura verificar se existem incongruências na prescrição e se existe algum tipo de incompatibilidades que possa por em risco a segurança do doente.

Uma vez que as bolsas existentes apresentam uma constituição definida, estas requerem frequentemente adituação de forma a conseguir suprir os requisitos nutricionais dos doentes. Esta adituação pode ser realizada com inúmeros compostos, sendo no entanto os mais frequentes a alanina-glutamina, oligoelementos, multivitaminas, gluconato de zinco e por vezes cloreto de potássio.

Devido ao facto de o conteúdo das bolsas de NP ser administrado diretamente na corrente sanguínea, este deve ser estéril. Durante a preparação industrial das bolsas, o fabricante garante a esterilidade do conteúdo, pelo que para que este se mantenha estéril após aditivação o farmacêutico deve realizar esta tarefa também em condições de esterilidade. De forma a conseguir o manuseamento das bolsas de NP em condições estéreis e de acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar a preparação das mesmas é efetuada em sala limpa na qual a entrada de material e pessoal é realizada por antecâmaras (7). O local de preparação é constituído por uma pré-sala e uma sala limpas (4). Na pré-sala encontra-se todo o material necessário de equipamento pessoal e para higiene enquanto na sala propriamente dita, encontra-se uma câmara de fluxo laminar horizontal classe I de forma a conferir uma proteção biológica ao produto em preparação (4). Importa ainda referir que de forma a diminuir a entrada de contaminantes em qualquer área das salas, existe sempre uma pressão positiva que deve rondar os 1 e 2 mmH₂O na pré-sala e os 3 e 4 mmH₂O na sala. Esta pressão e temperaturas são controladas diariamente através dos manómetros existentes no lado externo da câmara. A entrada de matérias-primas e saída de material é realizada através de um *transfer* de duplo encravamento por forma a minimizar a possibilidade de entrada de contaminantes (4).

Durante a preparação das bolsas existem cuidados a ter, nomeadamente confirmar a integridade física da embalagem, ausência de partículas, ausência de precipitação, ausência de separação de fases e posteriormente a verificação do rótulo. Assim após a reconstituição da bolsa é necessário verificar a sua integridade física e após aditivação de cada elemento verificar se a solução/emulsão se encontra homogénea e com ausência de precipitado.

Após a preparação da bolsa, esta é imediatamente colocada em saco de alumínio apropriado de forma a proteger da luz e identificada através de rótulo impresso no momento. No rótulo deve constar a identificação do doente e serviço onde se encontra, constituição da bolsa, data de administração, via de administração em cor diferente, data e hora de preparação assim como o prazo de validade. Salienta-se o facto de as bolsas de NP serem estáveis entre 2°C e 8°C durante 7 dias.

Na minha passagem pelo setor de farmacotecnia uma das minhas funções diárias foi a preparação de bolsas de NP, pelo que tive a oportunidade de preparar um total de 46 bolsas tendo sempre em conta os cuidados referidos anteriormente.

4.2.Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos

A maioria dos fármacos citotóxicos comercializados pela indústria não se encontram prontos para administração, pelo que necessitam de reconstituição e manipulação prévia à administração. Devido à perigosidade destes produtos não só para o manipulador como para o ambiente, a preparação destes fármacos encontra-se sujeita a regulamentações restritas doravante descritas.

Da mesma forma que as restantes áreas da farmacotecnia, também a preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos apenas se inicia após a prescrição médica por protocolos. Após os doentes se dirigirem à consulta geralmente em hospital de dia, o médico efetua a prescrição via *online*. Só após confirmarem a presença do doente para realizar tratamento é que se dá início ao processo de forma a minimizar o desperdício de recursos. Na farmácia, antes de se proceder à preparação dos medicamentos, o farmacêutico valida a prescrição. Durante a minha passagem pelo sector de farmacotecnia assisti a este processo no qual os farmacêuticos têm sempre em conta o protocolo de quimioterapia prescrito pelo médico assim como a área de superfície corporal da pessoa (calculada com base no peso e altura). Com base nestes dados, é competência do farmacêutico verificar se a posologia prescrita é realmente a mais adequada ao doente em questão. Durante a validação verifica-se ainda a existência de qualquer interação farmacológica ou qualquer outro evento que possa causar perigo ou dano no doente. Tive a oportunidade de assistir durante a passagem pelo serviço de farmacotecnia a alguns telefonemas entre o farmacêutico e o médico prescritor de forma a esclarecer dúvidas relativas a posologias.

Após a validação da prescrição, o farmacêutico procede à impressão em duplicado do protocolo a preparar para o doente. Para além da medicação citotóxica, caso o médico tenha prescrito, este protocolo inclui também a denominada pré-medicação muitas vezes realizada pelos doentes antes de iniciar um protocolo de quimioterapia. Durante a minha passagem pelo serviço de farmacotecnia tive a oportunidade de preparar algumas pré-medicações, consistindo a maioria das vezes em medicação antiemética, corticoterapia, anti histamínicos e protetores gástricos.

Posteriormente à preparação da pré-medicação, o farmacêutico dá início à impressão dos rótulos que irão acompanhar a mesma para que não haja qualquer tipo de trocas entre doentes ou fármacos. Este rótulo contém informação relativa ao doente (nome, número de processo e data de nascimento) conteúdo da preparação e ainda informação relativa à duração do tratamento, débito, estabilidade e informações que o farmacêutico considere pertinente. O farmacêutico tem sempre o cuidado de destacar a cor fluorescente a palavra “citotóxico” de forma a alertar o enfermeiro que irá manusear o invólucro da perigosidade do seu conteúdo. Além do rótulo são ainda colados autocolantes com a sinalética “vesicante”, “irritante” ou “citotóxico” conforme o fármaco de que se trate.

Segue-se a preparação dos fármacos citotóxicos envolvendo a reconstituição e/ou diluição fazendo-se o registo informático de todos os lotes dos fármacos, solvente, diluentes utilizados e manipulados dentro da câmara de fluxo laminar. De seguida os medicamentos citotóxicos são preparados. Como referido anteriormente, esta preparação não é realizada em atmosfera aberta devido à perigosidade dos aerossóis formados durante a manipulação. De acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar o CHCB possui uma sala apropriada à preparação dos citotóxicos (4). À semelhança do que acontece com a sala de preparação de

NP também a sala de preparação de citotóxicos se encontra dividida na antecâmara na qual se procede ao equipamento de proteção individual (EPI) e à higienização das mãos (4). A sala de preparação dos citotóxicos encontra-se equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical classe II de forma a conferir proteção não só ao medicamento em preparação como ao operador. Visto tratar-se de medicação para administração principalmente parentérica e intravesical, também esta sala obedece aos princípios da esterilidade. Ao contrário do que sucede com a sala de preparação de NP, esta apresenta uma pressão negativa no seu interior de forma a evitar a saída de aerossóis, fazendo com que estes sejam aspirados pela ventilação. Na antecâmara a pressão é de cerca de 1mmH₂O ao passo que a pressão na câmara é inferior a 0 mmH₂O.

Posteriormente à preparação dos citotóxicos, estes são reembalados, rotulados, anexados ao protocolo de citotóxicos e posteriormente enviados aos serviços respetivos pelos AO, os quais entregam ao enfermeiro presente recolhendo a sua assinatura.

Na minha passagem pelo setor de farmacotecnia tive a possibilidade de em conjunto com a Dr.^a Mónica Guardado realizar a reconstituição de duas ampolas de mitomicina 1mg/mL para administração intravesical. Durante esta preparação pude pôr em prática todos os cuidados anteriormente descritos, verificando que o EPI utilizado para preparação de citotóxicos confere uma maior proteção pois são utilizadas batas reforçadas, máscaras bico de pato tipo P2 e luvas específicas para manipulação de citotóxicos.

Também a preparação de fármacos citotóxicos e biológicos se encontra abrangida pelo controlo de qualidade tendo como indicador de qualidade o tempo médio de entrega dos preparados aos serviços clínicos não devendo este ser superior a 2 horas.

4.3.Reembalagem de medicamentos

De forma a auxiliar a distribuição de medicamentos por dose individual diária, sentiu-se a necessidade de nos SF do CHCB se proceder à reembalagem de medicação. Em muitos dos casos, os invólucros protetores da medicação ou *blisters* apenas trazem identificado num local o lote assim como o prazo de validade. Nestes casos não se pode proceder ao corte do blister para individualizar cada comprimido ou cápsula uma vez que as informações como a data de validade e lote devem sempre acompanhar o medicamento. Outros casos em que é frequente a reembalagem de medicamentos são aqueles cuja dosagem habitualmente prescrita pelos médicos não se encontra disponível no CHCB ou não se encontram comercializadas. Existem ainda casos em que a prescrição é habitualmente feita em frações dos comprimidos originais como é o caso da varfarina.

Nos SF do CHCB a reembalagem é realizada em sala própria para o efeito a qual contém uma máquina de reembalagem automática (FDS) e uma máquina semiautomática de reembalagem (MSAR). Na MSAR são reembalados os medicamentos sensíveis à luz (reembalados com película fotoprotetora) e os restantes são reembalados no FDS.

Apesar de a FDS reembalar os medicamentos de forma automática após os mapas de distribuição unitária terem sido enviados para a mesma, este necessita que sejam colocados nas cassetes apropriadas os medicamentos a ser reembalados. Apenas quando a cassete fica vazia, de forma a não ocorrer a mistura de lotes, a máquina avisa o operador de que a mesma se encontra vazia e que este deve proceder ao seu carregamento. Cada uma das cassetes é calibrada pelo fabricante para um determinado princípio ativo, dosagem e laboratório. Antes de proceder ao carregamento de cada cassete esta é limpa com uma compressa embebida em álcool. Aquando do carregamento deve ser estabelecido um período de validade de 6 meses, excetuando os casos em que a validade definida na embalagem seja inferior a esse período. Todo o processo de carregamento do FDS é validado pelo farmacêutico que verifica após emissão de resumo dos carregamentos se os medicamentos correspondem ou não ao pedido pela FDS. Uma das minhas funções diárias na minha passagem pelo setor de farmacotecnia foi a realização desta validação em conjunto com o Dr. Manuel Morgado.

No que diz respeito à reembalagem de comprimidos fracionados tive a oportunidade em conjunto com a TDT afeta a esta área proceder a esta atividade. Realizei assim o fracionamento em metades e quartos de comprimidos de nebivolol 5mg e de metformina 1000 mg. Após o fracionamento dos comprimidos, teve-se o cuidado de introduzir no sistema informático todas as informações relativas a lote, prazo de validade, laboratório, entre outras de forma a que este seja impresso no invólucro de reembalagem. Após a reembalagem dos comprimidos efetua-se uma inspeção visual de forma a verificar se este ficou ou não bem acondicionado.

Também o processo de reembalagem se encontra sujeito a controlo de qualidade, tendo como indicador o número de não conformidades detetadas pelo farmacêutico no carregamento do FDS.

4.4. Formulações magistrais não estéreis

Devido às limitações impostas pela indústria no que diz respeito ao número limitado de dosagens e fórmulas farmacêuticas de alguns princípios ativos, é muitas das vezes necessário em contexto hospitalar a manipulação de determinados medicamentos. Devido à peculiaridade de determinadas populações, como é o caso da população pediátrica, muitas das formulações existentes têm que ser alteradas para que estes consigam efetuar a terapêutica.

De acordo com o Manual de Boas Práticas (4), o CHCB conta para a preparação destas fórmulas magistrais não estéreis com um laboratório que se encontra dividido em duas áreas: uma para a preparação de formulações de uso interno e outra para formulações de uso externo. Também o material utilizado se encontra adequadamente dividido de acordo com um código de cores, pelo que o material para preparações de uso interno se encontra identificado com uma tira verde ao passo que o restante possui uma tira vermelha. As

formulações magistrais são preparadas pelo farmacêutico ou por um TDT, sendo que no último caso, a preparação deve ser posteriormente validada pelo farmacêutico.

Tal como nas restantes áreas, apenas se inicia o processo de preparação após a prescrição por parte do médico, tendo novamente o farmacêutico que validar esta prescrição. A prescrição pode ser para um doente em específico ou para repor *stocks* de um serviço clínico.

Após a validação da prescrição pelo farmacêutico, dá-se início ao processo de preparação pela impressão dos rótulos que irão acompanhar o manipulado assim como da impressão da ficha do manipulado, na qual constam todos os passos a seguir para a correta preparação do mesmo.

Na minha passagem pelo setor de farmacotecnia tive a oportunidade de em conjunto com a TDT afeta a esta área realizar a preparação de 10L de solução aquosa de formaldeído a 10%, veículo para preparação de soluções e suspensões orais, 100 mL de solução oral de prednisolona 5mg/ml (0,5% m/v) e ainda uma suspensão oral de trimetropim 1% (m/v). A ficha de impressão do manipulado possui uma *checklist* que ia foi preenchida à medida que se avançava no processo de preparação. Após a preparação final estar concluída procedi à realização do controlo de qualidade, analisando a cor, o aspeto, o odor e o pH. Todos estes ensaios foram classificados em conformes ou não conformes.

Além dos rótulos, nos frascos ou recipientes de acondicionamento dos manipulados são ainda colocados pictogramas identificativos da perigosidade dos mesmos. No caso de se tratar de medicamentos para dispensa em ambulatório, os SF optam por não colocar pictogramas devido ao facto de que a existência de algumas palavras como perigo e toxicidade poderiam condicionar de forma negativa a adesão à terapêutica por parte dos doentes.

No que diz respeito ao controlo de qualidade, também a preparação de fórmulas magistrais não estéreis se encontra monitorizada. Constitui assim como indicador da qualidade o número de não conformidades detetadas.

4.5. Purificação de água

Durante a passagem pelo setor de farmacotecnia houve a necessidade de preparação de água purificada, nomeadamente para preparação de fórmulas magistrais não estéreis. De forma a rentabilizar o processo a nível de tempo e a nível económico, os SF possuem num dos laboratórios um purificador de água *Micromeg* que utiliza resinas de troca iónica para efetuarem a purificação da água.

Para proceder à purificação da água comecei por verificar se a bateria do purificador se encontrava bem por forma a ter uma garantia de qualidade da água purificada. De seguida procede-se à retirada da água desejada para um recipiente apropriado e convenientemente rotulado. A água purificada apresenta uma validade de 24 horas.

Anualmente é realizada em laboratório externo um controlo microbiológico da água purificada tendo em vista a deteção de *Legionella spp.*, *Enterococcus spp.* e coliformes totais.

5. Farmácia Clínica

A *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) define farmácia clínica como a área da ciência responsável pela utilização racional do medicamento. Desta forma, o farmacêutico é responsável pela otimização da terapêutica instituída de forma a promover a saúde, o bem-estar e a prevenção da doença (13).

De forma a pôr em prática os pressupostos da farmácia clínica, o farmacêutico integra uma equipa multidisciplinar garantindo que a terapêutica do doente consegue atingir os resultados terapêuticos desejados. Este trabalho em equipa permite também que o farmacêutico coloque todos os seus conhecimentos ao serviço do doente, permitindo também que este dê formação e esclareça os colegas profissionais de saúde acerca da sua área de atividade.

Apesar do farmacêutico clínico poder realizar a sua atividade em qualquer área das ciências farmacêuticas, durante o período de estágio tive a oportunidade de constatar que é efetivamente na farmácia hospitalar que esta área se encontra mais desenvolvida.

Nos SF do CHCB, é sobre o setor de dose unitária que recai a responsabilidade de desenvolver atividades de farmácia clínica. As atividades realizadas neste âmbito são a visita clínica realizada aos vários serviços, a informação, a farmacocinética clínica e a farmacovigilância.

5.1. Visita clínica

A atividade do farmacêutico tem vindo a mudar gradualmente ao longo dos tempos, sempre em luta constante para demonstrar o seu valor e conhecimento perante a população. Desta forma, o farmacêutico passou rapidamente da pessoa envolvida apenas na dispensa do medicamento para o profissional de saúde cujo cerne da sua atividade é baseado no doente. Devido a esta evolução na sua atividade, o farmacêutico adquiriu um papel ativo na escolha da terapêutica instituída ao doente.

Durante o período de estágio nos SF do CHCB tive a oportunidade de em conjunto com a farmacêutica responsável pela visita clínica participar na reunião clínica na Unidade de AVC e na visita clínica aos serviços de Cirurgia 1 e Cirurgia 2. Durante a visita clínica, o historial médico do doente é apresentado pelo médico responsável, havendo desta forma a oportunidade para recolha de informações e proposta de sugestões no que diz respeito a alteração de posologias, formas farmacêuticas, vias de administração, entre outras. O farmacêutico encontra-se assim integrado em equipas multidisciplinares compostas por médicos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, fisioterapeutas e terapeutas da fala. Com a integração neste tipo de equipas o farmacêutico tem a oportunidade de focar a sua

atividade no doente efetuando um seguimento farmacoterapêutico mais próximo e centrado em cada doente. Durante estas visitas clínicas pude constatar a importância das mesmas, uma vez que a colaboração entre os vários profissionais de saúde do CHCB permitem que sejam prestados melhores cuidados ao doente. Além desta respeitosa colaboração, é possível ainda a avaliação do benefício/risco da utilização de fármacos e individualização da terapêutica, permitindo desta forma a diminuição de erros associados à má utilização dos medicamentos.

5.2. Informação

Os crescentes avanços da ciência e desenvolvimento da indústria farmacêutica levam ao aumento do número de fármacos disponíveis no mercado. Desta forma, o número de princípios ativos e formas farmacêuticas encontra-se em constante crescimento, pelo que muitas vezes se torna difícil acompanhar todo este desenvolvimento. Para além de todo este desenvolvimento, também as novas tecnologias permitem uma partilha maior de informação. Informação sobre medicamentos define-se como conhecimentos, obtidos de fonte publicada, e técnicas que permitem a transmissão de conhecimentos corretos sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. Uma vez que a informação é preponderante na tomada de decisões e muitas vezes esta não possui o rigor científico desejado, deve portanto haver uma seleção rigorosa das fontes de informação a utilizar.

Neste sentido o farmacêutico, especialista do medicamento, assume um papel de enorme importância no que diz respeito à prestação de informação acerca dos medicamentos e seleção das fontes de informação a consultar. Esta cedência de informação tem como principal objetivo a promoção e o uso eficaz, seguro e económico do medicamento. Nos SF do CHCB, apesar de todos os setores poderem ceder informação, o setor responsável pela passagem da mesma é a Dose Unitária, onde diariamente os farmacêuticos são contactados quer por médicos quer por enfermeiros no sentido de esclarecerem dúvidas. Neste âmbito qualquer farmacêutico pode estar envolvido no processo de informação.

O processo de pedido de informação pode ser solicitado aos SF por parte dos profissionais de saúde ou doentes (informação passiva) ou pode partir diretamente dos farmacêuticos quando estes identificam uma necessidade de informação (informação ativa).

Em caso de informação passiva os serviços farmacêuticos são contactados, geralmente via telefone, para esclarecimento de dúvidas. Se o pedido de informação for relativo a um doente específico têm de se recolher dados específicos como idade, sexo, peso, situação clínica, entre outros. Após o pedido de informação ter sido colocado, o farmacêutico procede à pesquisa de informação, privilegiando a informação escrita e realizando sempre uma análise crítica da literatura. Posto isto, o farmacêutico deve assim elaborar uma resposta por escrito ao solicitante e sempre que possível enviar também apoio bibliográfico por forma a comprovar a veracidade da informação cedida. Na maior parte dos casos, o farmacêutico efetua também a passagem de informação através de chamada telefónica. Caso o

farmacêutico considere que a informação prestada seria útil a outros profissionais de saúde, este deve sempre que considere pertinente divulgar a informação na Intranet ou ainda elaborar folhetos informativos facilitando a passagem de informação.

Durante a passagem pelo setor de Dose Unitária tive a oportunidade de ajudar no esclarecimento de algumas dúvidas nomeadamente no que diz respeito a quais os solventes mais adequados para a reconstituição de amiodarona e aminofilina, assim como a sua estabilidade em solução. Assisti ainda a um pedido de informação realizado por um médico que se encontra descrito no caso seguinte.

Caso 2: Médico pede informação acerca de um doente com listeriose e função renal corrigida por hidratação. Pretende administrar ampicilina 200 mg/Kg (50Kg) dividida em 4 tomas. O médico pretende saber como pode administrar o fármaco. Após pesquisa de informação, a resposta foi dada ao médico por via verbal, respondendo o farmacêutico que cada dose corresponderá a 2500 mg (2 ampolas de 1000 mg + 1 ampola de 500 mg). A ampicilina pode ser administrada por via IV direta (1g a cada 15 minutos) pelo que o volume de diluição não apresenta cuidados especiais. Para perfusão IV intermitente é recomendada a diluição de 1g em 100 mL de soro fisiológico e administração em 30-60 minutos. Recomendou-se ainda que a diluição da dose de 2500 mg em 250 mL de SF e administração em 60 minutos (garante estabilidade).

No que diz respeito à informação ativa, esta é realizada quando o farmacêutico identifica uma falta de informação ou dificuldade na utilização de medicamentos ou dispositivos médicos em algum dos serviços ou pelos doentes. Após a identificação de uma necessidade de informação os SF procedem à elaboração e publicação da mesma na *intranet* do CHCB ou em folhetos informativos. Quando a informação a ceder tem como alvo os doentes em regime ambulatorio ou doentes internados prestes a ter alta, é necessário ter em atenção o tipo de linguagem que é utilizada, optando pela utilização de uma linguagem simples e acessível. O tipo de informação prestada prende-se com as doses a utilizar, principais efeitos adversos, formas de armazenamento e o que fazer em caso de esquecimento de uma toma.

Encontra-se ainda disponível no CHCB uma *newsletter* informativa com uma periodicidade quadrimestral, onde são escritos alguns artigos de importância no uso correto do medicamento. Esta *newsletter* é da responsabilidade dos SF.

5.3. Farmacocinética clínica

Define-se como farmacocinética clínica a aplicação dos princípios da farmacocinética ao seguimento farmacoterapêutico num indivíduo específico. Desta forma, através da monitorização sérica de alguns marcadores é possível determinar pela realização de cálculos a evolução temporal da concentração de fármacos na corrente sanguínea ou então o cálculo de determinadas doses para atingir as concentrações plasmáticas desejadas. Pretende-se assim a obtenção de um efeito terapêutico máximo sem o aparecimento de reações adversas.

Nos SF do CHCB o setor responsável pela farmacocinética clínica é o setor da dose unitária estando a Dr.^a Idalina Freire encarregue da realização das monitorizações farmacocinéticas. Apesar de no laboratório de patologia clínica também serem determinadas as concentrações séricas de alguns antiepiléticos, apenas se realiza no CHCB o controlo farmacocinético da gentamicina e vancomicina devido ao facto de apresentarem uma margem terapêutica estreita e elevado potencial para o aparecimento de resistências.

Teoricamente o processo de monitorização sérica de fármacos é iniciado quando é pedido pelo médico a monitorização por parte dos SF, no entanto durante o período de estágio pode constatar que não é apenas o médico a solicitar este tipo de monitorizações, tendo também o farmacêutico um papel ativo, intervindo através da realização autónoma de um pedido de monitorização.

Posteriormente à realização do pedido, quer por parte do médico quer por parte do farmacêutico, é necessário proceder-se à recolha de dados, tendo para isso o clínico que solicitar ao laboratório de patologia clínica o doseamento sérico do fármaco a monitorizar assim como de outros marcadores essenciais para a realização de cálculos farmacocinéticos. Posteriormente ao doseamento por parte do laboratório de patologia clínica, o farmacêutico procede à recolha dos dados, sendo esta realizada através da consulta do processo clínico informatizado do doente (SClínico).

Após a recolha de todos os dados procede-se à introdução dos mesmos no *software Abbottbase PK System*. Posteriormente a esta monitorização informática, o farmacêutico recolhe os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos interpretando os mesmos. Durante o período de estágio tive a oportunidade de em conjunto com a Dr.^a Idalina Freire efetuar algumas interpretações de resultados obtidos. Após análise de dados, é elaborado um relatório com base na interpretação do farmacêutico, fazendo uma nova proposta de regime posológico assim como possíveis comentários ou sugestões para o médico. Posteriormente à realização do relatório pelo farmacêutico é enviada a proposta original para o clínico, ficando uma cópia arquivada nos registos da farmácia.

Tal como nos restantes setores de atividade dos SF, também a farmacocinética clínica é alvo do processo de controlo de qualidade. Desta forma são registadas todas as propostas de monitorização das concentrações séricas de fármacos propostas pelo farmacêutico, sendo o objetivo o aumento do número de propostas aceites.

5.4. Projeto de reconciliação terapêutica no CHCB

O aumento da esperança média de vida tem-se vindo a refletir no aumento da população, sendo grande parte dela idosa. Devido também ao aumento da utilização de terapêuticas de alto risco e da prevalência de doentes polimedicados torna-se importante o desenvolvimento de ferramentas que permitam identificar com maior facilidade duplicações terapêuticas e medicação desnecessária.

Este projeto de reconciliação terapêutica no CHCB baseou-se no desenvolvimento de uma aplicação informática pelos SF e departamento de informática com a colaboração dos médicos do CHCB para que estes pudessem construir de forma eletrónica uma lista de toda a medicação de cada doente. Durante o processo de alta é entregue ao doente um cartão gerado eletronicamente com toda a medicação que tem de tomar, da qual consta o nome do medicamento por DCI, nome comercial, posologias, pictogramas para auxiliar na toma e ainda algumas observações que o clínico entenda serem úteis.

5.5. Farmacovigilância

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define farmacovigilância como a ciência e as atividades que se relacionam com a deteção, avaliação e prevenção de efeitos adversos relacionados com fármacos (14).

Em Portugal, a farmacovigilância é tutelada pelo INFARMED, o qual criou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Desta forma, o farmacêutico assume um papel ativo no desenvolvimento deste sistema, trabalhando para isso em colaboração com os diversos profissionais de saúde.

Nos SF do CHCB são realizados dois tipos de farmacovigilância (farmacovigilância ativa e passiva). A realização de farmacovigilância em ambiente hospitalar reveste-se de extrema importância devido ao facto de se utilizarem um elevado número de fármacos sujeitos a monitorização adicional e também devido ao facto da enorme diversidade populacional medicada. Assim torna-se bastante importante a existência de farmacovigilância de forma a monitorizar a ocorrência quer de reações adversas graves quer de reações adversas não descritas na literatura.

No que diz respeito à farmacovigilância passiva esta é realizada através de formulários apropriados e do *site* do INFARMED, podendo assim tanto os profissionais de saúde como os próprios doentes efetuarem a notificação dos efeitos adversos ocorridos. Quando são notificadas reações adversas ao INFARMED, uma cópia da mesma deve ser também enviada à CFT para que se possam monitorizar as reações adversas ocorridas dentro da instituição.

Relativamente à farmacovigilância ativa, esta ocorre por iniciativa dos SF. Uma lista de fármacos a monitorizar é escolhida anualmente pelos farmacêuticos responsáveis pela farmacovigilância, e ao invés de o farmacêutico esperar que sejam notificados efeitos adversos, este é responsável por perguntar a todos os doentes a realizar terapêutica com medicamentos pertencentes a esta lista se ocorreram ou não determinados efeitos adversos. Caso o doente se encontre hospitalizado, o farmacêutico dirige as suas perguntas ao médico e enfermeiros responsáveis pelo mesmo. Entre os fármacos selecionados encontram-se o sorafenib, fingolimod, capecitabina, erlotinib, dabigatran, rivaroxabano, abacavir + lamivudina, dasatinib, trastuzumab e alglucosidase alfa. Durante a passagem pelo Setor da

Dose Unitária, a carboximaltose férrica, passou a integrar o plano de farmacovigilância ativa, pelo que tive a oportunidade em conjunto com a Dr.^a Sandra Morgado completar um impresso de farmacovigilância já existente no qual, com base no resumo das características do medicamento são colocados todos os efeitos adversos muito frequentes e frequentes. Posteriormente é realizada uma consulta farmacêutica com os doentes em tratamento com os fármacos escolhidos, de forma a identificar a existência ou não de efeitos adversos.

6. Qualidade

De acordo com o dicionário Priberam da língua portuguesa, qualidade define-se como “maneira de ser bom em alguma atividade; superioridade; excelência”. A medição da qualidade dos serviços prestados numa instituição de saúde, como é o caso do CHCB, é considerada como o critério internacionalmente aceite para verificar a efetividade dos cuidados de saúde (15).

Os SF de forma a proporcionar os melhores cuidados de saúde ao doente têm implementado um sistema de garantia e controlo de qualidade. Desta forma, todos os processos realizados dentro dos SF encontram-se padronizados e escritos de forma a uniformizar todos os procedimentos. Além disso, também se encontram descritos indicadores de qualidade e objetivos a atingir em cada setor dos SF. Estes indicadores foram referidos à medida que as diversas áreas foram descritas.

Salienta-se ainda o facto de todo o hospital se encontrar certificado pela JCI, e os SF se encontrarem certificados pela norma ISSO 9001-2008.

7. Conclusão

Após estas 8 semanas de estágio em farmácia hospitalar, considero-me como um futuro profissional de saúde mais completo, pois o contacto com a realidade hospitalar veio desta forma vincar a maioria dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

Durante este estágio tive a oportunidade de integrar uma equipa de profissionais altamente competentes cujo foco da sua atividade é o doente. O facto de ter feito parte do dia-a-dia destes farmacêuticos, assim como ter participado ativamente em todas as suas atividades veio demonstrar-me a importância que os farmacêuticos hospitalares têm numa instituição de saúde.

Além de toda a componente científica adquirida, considero também que o contacto com a realidade hospitalar veio desenvolver o meu lado humanístico, tendo-me tornado uma pessoa mais atenta ao lado social que é exigido numa profissão na qual existe o contacto diário com doentes.

8. Referências

1. Relatório & Contas 2012. Centro Hospitalar Cova da Beira E.P.E.
2. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Cova da Beira. Disponível em: <http://www.chcbeira.pt/?cix=542&ixf=seccao&lang=1>; consultado a 20 de junho de 2014.
3. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde - Catálogo Online. Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/>; consultado a 20 de junho de 2014.
4. Manual da Farmácia Hospitalar. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar - Ministério da Saúde. 2005.
5. Tumwine Y, Kutyabami P, Odoi RA, Kalyango JN. Availability and Expiry of Essential Medicines and Supplies During the “Pull” and “Push” Drug Acquisition Systems in a Rural Ugandan Hospital. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2011 Feb 15;9(6):557-64.
6. Ramanathan R. ABC inventory classification with multiple-criteria using weighted linear optimization. *Computers & Operations Research*. 2006 Mar;33(3):695-700.
7. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 1999.
8. Decreto-Lei n.º 44204/62, de 2 de fevereiro. Diário da República, 1ª série - 2 de fevereiro de 1962;
9. Medicamentos de Dispensa Exclusiva em Farmácia Hospitalar. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/A_VALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar; consultado a 20 de maio de 2014.
10. Despacho n.º 18419/2010, de 13 de dezembro. Diário da República, 2ª série N.º. 239 - 13 de dezembro de 2010.
11. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República, 2ª série N.º. 251 - 30 de outubro de 2000.
12. Manual de Nutrição Artificial. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 2004.
13. Clinical Pharmacy Defined - American College of Clinical Pharmacy. Disponível em: <http://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx>; consultado a 25 de maio de 2014.
14. Pharmacovigilance - World Health Organization. Disponível em: www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/; consultado a 25 de maio de 2014.
15. Sheingold BH, Hahn J a. The History of Healthcare Quality: The First 100 Years 1860-1960. *International Journal of Africa Nursing Sciences*. Elsevier Ltd; 2014 Jun;

Anexo II - Comprovativo do CAT relativo à necessidade de dispensa de medicamentos sem receita médica.



ARSC
ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO-LESTE

À Farmácia S. João

Covilhã, de março de

Exmos. Senhores,

O Sr. _____ é acompanhado no nosso serviço, estando medicado com Alprazolam 0.5mg. entre outra medicação.

Neste momento o utente já não possui medicação e o nosso médico só amanhã poderá passar a receita.

Face ao exposto solicitamos que seja vendida ao utente a referida medicação, na certeza de que o nosso médico passará a receita para ser entregue na vossa farmácia.

Sem outro assunto de momento.

Com os melhores cumprimentos,

O Técnico de Saúde Social



Centro de Resposta Integrada de Covilhã e M.º
R.º Eng.º Francisco Sá, 11
5030-428 Covilhã - Leiria
Telefone: 272 301 050
Fax: 272 321 312

Escola de Formação de Saúde
Av. 25 de Abril, 45 - 5100-001 Castelo Branco
Telefone: 250 002 100
Fax: 250 002 100

Anexo III - Receita médica proveniente da Região Autónoma da Madeira

Receita Médica Renovável Nº. [REDACTED]

79110016 [REDACTED]

REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA
SERVIÇO DE SAÚDE DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA, E. P. S.

1ª VIA

USUÁRIO

Nome: [REDACTED]
 Telefone: [REDACTED]
 Entidade responsável: [REDACTED]
 N.º de identificação: [REDACTED]

MÉDICO

Dr. [REDACTED]
 Especialidade: [REDACTED]
 Centro de saúde: [REDACTED]

R.	Designação de medicamento, vegetal, soro, vacina, etc. (segundo o formulário)	Unid.	Tempo	SERVIÇO DE SAÚDE
1	Cetirizina 5mg/5ml	20ml		
2	Elocom / paracet.			
3				
4				

3 2 2013

Modelo nº 1005-T (Decreto nº 10/2007) (MCM)

Anexo IV - Folheto Informativo desenvolvido para dispensa a doentes a realizar terapêutica com Imatinib.



GUIA

Imatinib 100 e 400 mg (comprimido revestido por película)

Código: CHCB.GUIA.FARM.01

Edição: 1

Revisão: 1

<p>ARMAZENAMENTO</p> <p>O medicamento deve ser conservado à temperatura ambiente (inferior a 30°C) em local seco, ao abrigo da humidade.</p> <p>Manter este medicamento fora do alcance das crianças.</p>	<p>ADMINISTRAÇÃO</p> <p>Deve tomar o comprimido inteiro durante a refeição e com um grande copo de água de modo a proteger o seu estômago.</p> <p>Para os doentes que não possam engolir os comprimidos revestidos por película, os comprimidos podem ser dissolvidos num copo de água sem gás ou sumo de fruta. O número necessário de comprimidos deve ser colocado no volume de bebida apropriado (aproximadamente 50 ml para um comprimido de 100 mg e 200 ml para um comprimido de 400 mg) e mexido com uma colher. Após a dissolução do comprimido em água deve ingerir imediatamente todo o conteúdo do copo.</p> <p>Se tomar mais comprimidos do que deveria contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo.</p> <p>Caso se tenha esquecido de tomar uma dose tome-a assim que se lembrar. Caso esteja próximo da hora da próxima dose deve saltar a dose esquecida. De seguida continue com o horário de administração normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.</p>
<p>ADVERTÊNCIAS/ PRECAUÇÕES</p> <p>Antes da utilização do medicamento deve avisar o seu médico relativamente a problemas de tiroide (hipotiroidismo), fígado, coração, intestinais (hemorragias). Devido ao potencial do imatinib provocar interações medicamentosas com inúmeros fármacos deve notificar o seu médico acerca de todos os medicamentos que toma habitualmente.</p> <p>Não deve tomar o medicamento caso possua hipersensibilidade ao imatinib ou à celulose.</p> <p>Durante o tratamento com imatinib não deve utilizar produtos contendo hipericão.</p> <p>Se está grávida, a amamentar ou pretende engravidar deve avisar o seu médico.</p>	<p>EFEITOS INDESEJÁVEIS</p> <p>Efeitos secundários muito frequentes: anorexia, insónia, dores de cabeça, tonturas, rubor, náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, erupções cutâneas, espasmos, câibras, dores musculares, dores nos ossos, ganho de peso e inchaço.</p> <p>Deve falar imediatamente com o seu médico caso tenha um rápido aumento de peso, febre, arrepios, dor de garganta, úlceras na boca, hemorragias ou formação de hematomas sem que se tenha magoado. Caso ingira acidentalmente uma dose superior à prescrita deve também contactar imediatamente o seu médico.</p> <p>Caso ocorram quaisquer efeitos secundários incluindo alguns não indicados neste folheto deve falar com o seu médico.</p>
<p>CUIDADOS GERAIS</p> <p>Devido à possibilidade de ocorrência de tonturas, perturbações da visão ou sonolência durante o tratamento com imatinib recomenda-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas.</p> <p>Mesmo que se esteja a sentir melhor não deixe de tomar o medicamento sem consultar o seu médico.</p> <p>Se for hospitalizado informe o pessoal médico que está a tomar este medicamento.</p>	
<p>No final do tratamento devolva aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.</p>	

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos.

Tel. 275330000 Ext.11903

Data de elaboração deste folheto: Maio de 2014

Fonte da informação: Resumo das Características do Medicamento Glivec® consultado no site da EMA em 07 de Maio de 2014.



Anexo V - Trabalho realizado relativo à ELA e Riluzol



Sumário

- Introdução
- Epidemiologia e Etiologia
- Diagnóstico
- Terapia
- Conclusões

Introdução

- Doença neurodegenerativa progressiva;
- Prognóstico de 3 anos após início dos sintomas;
- 1ª descrição na literatura em 1850;
- Também conhecida como *Lou Gehrig's Disease*;

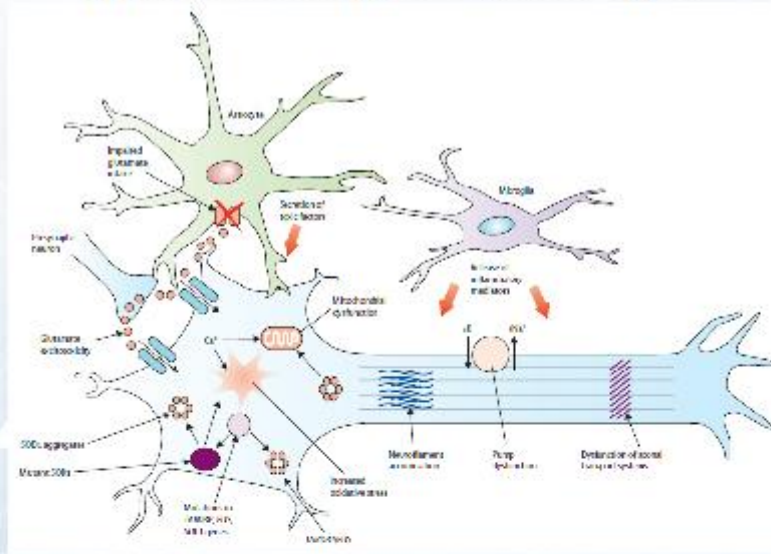


Lonegan, R., Mitsuoto, H. & Murray, B. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. [Springer New York: New York, NY, 2014].doi:10.1007/978-1-4614-6367-6

Epidemiologia e Etiologia

- Nos países Ocidentais apresenta uma incidência de 2/100 000 por ano;
- Fatores de risco:
Sexo masculino, 55-65 anos e ser fumador;
- Considerada uma doença genética complexa que envolve múltiplos genes, em combinação com exposições ambientais;
- Após o início da doença:
disfunção mitocondrial, agregação proteica, excitotoxicidade, formação de radicais livres, inflamação e apoptose.

Epidemiologia e Etiologia



Kiernan, M. C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377, 942–55 (2011)

Manifestações clínicas

Inicia com fraqueza muscular em 65% dos indivíduos;
Dificuldade em andar, perda da destreza das mãos, fraqueza no ombro;
Dificuldade em engolir (desidratação, perdas de peso);
Depressão, ansiedade;
Atrofia muscular, câibras e perda de função dos membros, perda da cognição, demência;

Diagnóstico

- Baseado no historial clínico e em alterações nos neurónios motores;
- Não existe nenhum teste serológico que confirme a presença de ELA;
- Confirmação por eletromiograma;

Terapia

- Um excesso de glutamato na fenda sináptica (IIT. +) está associado a neurodegeneração;
- Apenas o Riluzol (inicialmente desenvolvido como AED) demonstrou prolongar de forma modesta a sobrevivência;
- Inibe a libertação pré-sináptica de glutamato.
- Prolongamento da sobrevivência em 3-6 meses.

TABLE 3. THERAPY FOR ALS.

Class	Drug or Preparation
Cholinergic agonists	Amytrak [®] [amitrigidol] [swanson/warburg] Galantamif [®] [benzoc-cholin amine salts]
Anticholinergics	Vitamin D [†] Acetylcholinesterase inhibitors [sergines] Cevimeline Selinum Cocoyne Q10 [†]
Neurotrophic factors	Brain-derived neurotrophic factor [†] [neurotrophin-3] [glia-derived neurotrophic factor] [nerve growth factor] [retardin] [retardin plus retardin, leucocyte]
Interferon- γ and other immunomodulators	Gargaxone [interferon] Cediranil [interferon] Interferon gamma globulin [interferon] Traxos [interferon]
Antioxidants	Acetylcysteine [thioctic acid]
Other agents	Amiloride [thioctic acid]

Riluzol

- Mecanismo de ação:

Inibição da libertação pré-sináptica de glutamato;
 Modulação dos canais de sódio de alta voltagem;
 Inibição da proteína Cinase C
Upregulation de fatores de crescimento;

- E.A's:

Fadiga, sonolência, náuseas, diarreia e tonturas, elevação de enzimas hepáticas (contra-indicação);



Caso ocorram sinais de angioedema (inchaço da face, língua, faringe, dificuldade em engolir, urticária e dificuldade em respirar o doente deve parar de tomar Riluzol.

Terapia (cont.)

Medicador	Dose
Síndromes	
Amiprilina	10-5-125mg qds
Alipirina sulbato	0.4mg qd-8h
	1-2 capsulas (caps 3L 0.4-8h)
Glicopirríio	1-2mg 8h
Ilyscymine sulfato	0.105-0.25mg qhs
Diazepam	25-50 mg tid
Scopolamine transdermal patch	0.5mg patch for 3-5d
Erectile, lability, pseudoculter affect	
Dexamethasone/epidrine	20mg/10mg tid
Amiprilina	10-5-125mg qds
SSRI antidepressants	20-100mg qd
Mirtazapine	15-30 mg qhs
Venlafaxine	37.5-75 mg bid- tid
Fatigue	
Amanadino	100 mg qAM, noon
Modafinil	100-200 mg qAM
Paripirina	15-75-45-75 mg qd
Supropen SR	150-450 mg qd
Fluoxetina	20-60 mg qd
Venlafaxine	75-210mg qd
Methylphenidate	10mg bid-td
Pyridostigmine	60mg tid

Depression	
Mirtazapine	15-30 mg qhs
SSRI antidepressants	20-100mg qd
TCA's	20-150mg qd
Venlafaxine	37.5-75 mg qd
Anxiety	
Diazepam	2-10 mg tid
Lorazepam	0.5-2mg bid-td
Bupropion	10mg tid
SSRI antidepressants	10-100mg qd
Mirtazapine	15-30 mg qhs
Spasticity	
Baclofen	10-80 mg tid
Dantrolene	25-100mg bid-qd
Tizanidine	2-8 mg qid
Benzodiazepines	2-10 mg tid

Continued

Gordon, P. H. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. *CNS drugs* 25, 1-15 (2011)

Terapia (cont.)

Medication	Dosage
Clonazepam	4-100 µg
Valproic acid	400 mg qd
Phenytoin	200 mg qd
Diazepam	2-10 mg qd
Urinary urgency	
Oxybutynin	2.5-8 mg bid
Amtripyline	15-75 mg qhs
Tolterodine	1-6 mg bid
Oxybutynin patches	3.0 mg od
Insomnia/awake	
Zolpidem	5-10 mg qhs
Zolpidem	5-10 mg qhs
Amtripyline	15-75 mg qhs
Melatonin	10-20 mg qhs
Temazepam	7.5-30 mg qhs
Diphenhydramine	25-50 mg qhs
Clonazepam hydrate	500-1000 mg qhs
Constipation	
Docusate	240 mg od
Magnesium hydroxide	30-60 ml pm
Bisacodyl	10-17 ml pm
Lactulose	15-30 mg od
Magnesium citrate	70-170 ml bid

Gordon, P. H. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. *CNS drugs* 25, 1-15 (2011)

Conclusões

- Apesar de ser uma doença incurável tem havido uma preocupação crescente no que diz respeito à QoL.
- Apesar de serem utilizados bastantes fármacos no tratamento sintomático, apenas o riluzol demonstrou conseguir uma melhoria no tempo de sobrevivência.
- No que diz respeito à ELA têm surgido alguns problemas éticos relativamente à prática de eutanásia nestes doentes.

Referências

- 1. Gordon, P. H. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. *CNS drugs* 25, 1-15 (2011).
- 2. Groeneveld, G. J., Van Kan, H. J. M., Lie-A-Huen, L., Guchelaar, H. & Van den Berg, L. H. An association study of riluzole serum concentration and survival and disease progression in patients with ALS. *Clinical pharmacology and therapeutics* 83, 718-22 (2008).
- 3. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. (Springer New York: New York, NY, 2014). doi:10.1007/978-1-4614-6567-6
- 4. Kieman, M. C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377, 942-55 (2011).
- 5. Lonergan, R., Mistumoto, H. & Murray, B. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. (Springer New York: New York, NY, 2014). doi:10.1007/978-1-4614-6567-6
- 6. Qureshi, M., Schoenfeld, D. a, Paliwal, Y., Shui, A. & Cudkowicz, M. E. The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 10, 324-31 (2009).
- 7. Miller, R. G., Mitchell, J. D. & Moore, D. H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD001447 (2012).
- 8. Rowland, L. P. & Shneider, N. A. Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England journal of medicine* 344, 1688-700 (2001).
- 9. Wijesekera, L. C. & Leigh, P. N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases* 4, 3 (2009).

Anexo VI - Documento de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados (Despacho n.º 1051/2000. Diário da República. 2ª Série. N.º 251 de 30 de outubro de 2000)

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico (Nome legível)	Identificação do doente (nome, R.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)	Quadro A
N.º Mec. ou Vinheta		
Assinatura		
Data ___/___/___		
<i>Apar etiqueta autocolante cinzenta ou outra. Evitar tintas autocolantes, com a identificação do doente, quando as unidades requisitadas</i>		
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		
Hemoderivado		Quadro B
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)		
Dose/Frequência	Duração do tratamento	
Diagnóstico/Justificação Clínica		

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMEB
Enviado ___/___/___ Farmacêutico				N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imuno-hemoterapia

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
 (Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação:
 A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
 VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.
 VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imuno-hemoterapia.

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

Anexo VIII - Poster apresentado na 6ª Semana APFH - XVI Simpósio Nacional

Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores potencialmente fototóxicos ou fotossensibilizantes

Daniela Figueiredo¹, João Ladeira Santos¹, Mónica Guardado², Manuel Morgado^{1,2,*}, Olímpia Fonseca^{1,2}



¹Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior - Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal
²Centro Hospitalar da Cova da Beira - Hospital Universitário, E.P.E., Quinta do Alvíto, 6200-251 Covilhã, Portugal
*manuelaugustomorgado@gmail.com



Introdução

Diversos medicamentos disponíveis no mercado são potencialmente fototóxicos ou fotossensibilizantes, entre os quais se encontram os antineoplásicos/ imunomoduladores (A/I) utilizados no tratamento de doentes oncológicos. O número destes medicamentos, bem como o de doentes oncológicos, tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, pelo que é importante dispor de uma base de dados que inclua todos os antineoplásicos/imunomoduladores que apresentam como efeito adverso fototoxicidade ou fotossensibilidade com a finalidade de proporcionar um melhor aconselhamento ao doente.

Objetivos

Elaboração de uma base de dados com todos os medicamentos antineoplásicos/ imunomoduladores com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, utilizados no tratamento do cancro, que apresentam como potencial efeito adverso fototoxicidade ou fotossensibilidade.

Métodos

Revisão bibliográfica e análise de artigos disponíveis na base de dados PubMed, publicados entre 2003 e 2013. Na pesquisa foram utilizadas as palavras-chave "phototoxicity" e "photosensitivity".

Foi ainda consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de todos os medicamentos A/I que se encontram disponíveis em Portugal com autorização de AIM válida e utilizados no tratamento do cancro. Esta consulta foi efetuada através do Infomed – Base de Medicamentos de uso humano, disponibilizado no site do INFARMED e também através da European Medicines Agency (EMA).

Resultados

Foram analisados 114 princípios ativos com AIM em Portugal, dos quais 25 apresentam potencial para desencadear reações de fototoxicidade ou fotossensibilidade. Na Tabela 1 estão listados todos os medicamentos A/I com potencial de causar fototoxicidade/fotossensibilidade distribuídos por classes farmacoterapêuticas:

Tabela 1 – Antineoplásicos/ imunomoduladores com potencial de causar fototoxicidade/fotossensibilidade

Classe Farmacoterapêutica	Fármacos
16.1.2 Citotóxicos relacionados com alquilantes	Dacarbazina Temozolomida
16.1.3 Antimetabolitos	Capecitabina Fluorouracilo Gemcitabina Tegafur + Gimeracilo + Oteracilo
16.1.6 Citotóxicos que se intercalam no ADN	Doxorrubicina Epirubicina Idarubicina
16.1.7 Citotóxicos que interferem com a tubulina	Docetaxel Vinblastina Vincristina
16.1.8 Inibidores das Tirosinases	Crizotinib Imatinib Pazopanib Ponatinib Vandetanib Vemurafenib
16.1.9 Outros Citotóxicos	Aminolevulinato de Metilo Bezaroteno Bortezomib Temoporfinina
16.3 Imunomoduladores	Interferão alfa-2b Lenalidomida Metoxsaleno

Distribuição de casos de Fototoxicidade/Fotossensibilidade

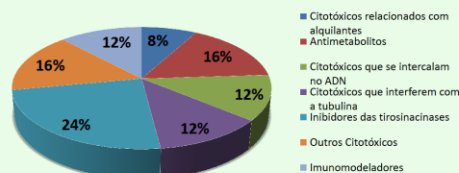


Figura 1 - Distribuição de casos de fototoxicidade/fotossensibilidade pelas classes farmacoterapêuticas.

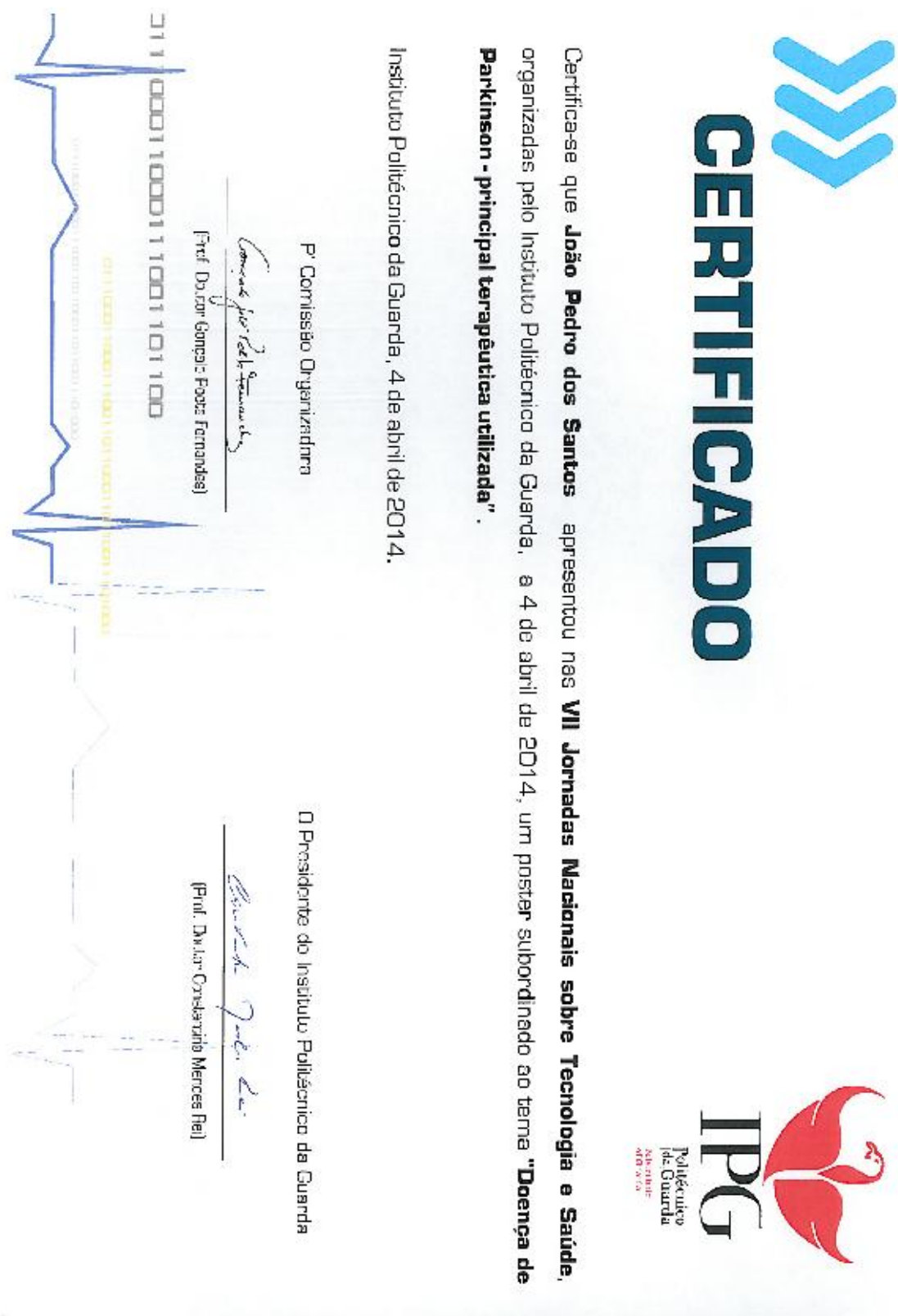
O efeito "radiation recall syndrome" verificou-se nos seguintes fármacos: bussulfano, doxorrubicina, epirubicina, ifosfamida, pemetrexedo. Já o efeito "photo-recall phenomenon" observou-se no docetaxel, paclitaxel e sorafenib.

Conclusão

A base de dados elaborada constitui um instrumento de grande utilidade para os profissionais de saúde tendo em vista o aconselhamento dos doentes oncológicos. A emissão de alertas informáticos sempre que ocorrer a prescrição daqueles medicamentos e a elaboração de folhetos informativos destinados a estes doentes, veiculando estratégias de proteção solar, poderão contribuir para minimizar a ocorrência de reações de fototoxicidade ou fotossensibilidade.



Anexo IX - Certificado do poster apresentado nas VII Jornadas de Tecnologia e Saúde - Instituto Politécnico da Guarda



Anexo X - Formação: “Dermofarmácia e cosmética”



Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra

Formação

Dermofarmácia e Cosmética



Certificado

O Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra (NEF/AAC) vem por este meio certificar que João Pedro Ladeira Santos esteve presente na Formação de Dermofarmácia e Cosmética, que decorreu dia 21 de Fevereiro de 2014, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, conforme programa em anexo.

Coimbra, 21 de Fevereiro de 2014.

Pela Direcção do NEF/AAC

João Martins

Presidente da Direcção do NEF/AAC

Anexo XI - Abstract aceite para apresentação sob a forma de poster no 74th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014

With kind regards,
FIP Congress Bangkok 2014
c/o MCI Amsterdam
Jan van Goyenkade 11
NL-1075 HP Amsterdam
The Netherlands

You have submitted the following abstract:

Abstract title	Potentially phototoxic or photoallergic antineoplastic and immunomodulatory drugs
Author (s)	Prof Morgado PhD, Manuel, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal Figueiredo, D , Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal Ladeira Santos, J , Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal Paulino, E , Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, Portugal (Presenting author) Guardado, M , Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal Morgado, S , Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal
Topic	A) PP 04 - Hospital Pharmacy
Presentation Preference	Poster presentation
Abstract text	

Background Numerous currently used antineoplastic/immunomodulatory (A/I) drugs are potentially phototoxic or photoallergic (P/P). The number of these drugs has increased significantly in the last decade, being important to have an electronic database which includes all A/I drugs with those potential adverse effects. **Aims** The purpose of this work was to develop a database with all A/I drugs available in Portugal with potential P/P adverse effects. **Methods** A literature review was performed through research of papers, published between 2003 and 2013, available on PubMed, intersecting the terms “phototoxicity” and “photosensitivity”. The Summary of Product Characteristics (SPC) of all A/I drugs available in Portugal was also analyzed. **Results** A total of 115 A/I drugs available in Portugal were analyzed, among which 26 have the potential to cause P/P reactions. These drugs are listed below: alpha-2b interferon, bexarotene, bortezomib, capecitabine, crizotinib, dacarbazine, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, fluorouracil, gemcitabin, idarubicin, imatinib, lenalidomide, methoxsalen, methyl aminolevulinate, pazopanib, ponatinib, tegafur + gimeracil + oteracil, tegafur + uramustine, temoporfin, temozolomide, vandetanib, vemurafenib, vinblastine and vincristine. **Conclusions** The database developed is a valuable tool for healthcare professionals in order to provide a better counseling to oncologic patients. The issuance of computerized alerts whenever the prescription of the mentioned A/I drugs occurs and the development of leaflets conveying strategies for sunscreen protection may help to avoid the occurrence of P/P reactions, contributing to improving the quality and safety of services provided.

Date : 05/05/2014
Abstr. no.: 75
Concerns : FIP World Congress 2014

Abstract: Potentially phototoxic or photoallergic antineoplastic and immunomodulatory drugs

We have the pleasure of informing you that the above abstract has been accepted for POSTER presentation during the FIP World Congress 2014, which will be held in Bangkok, Thailand, from 31 August - September 4, 2014.