

**Síntese e avaliação biológica *in vitro* de
híbridos de iminodibenzilo com quinolonas
com atividade contra bactérias resistentes a
antibióticos mediante efluxo
Experiência profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e
Investigação**

Luís David Alves Amaral

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre
Co-orientadora: Prof.^a Doutora Susana Margarida Paraíso Ferreira

fevereiro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Luís David Alves Amaral, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39035 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/02/2023

Luís David Alves Amaral

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Samuel Silvestre por ter aceitado ser o meu orientador e por toda a ajuda e dedicação ao longo deste trabalho. À minha co-orientadora Professora Doutora Susana Ferreira pela orientação na parte de microbiologia e por todos os ensinamentos que me transmitiu. À Marina por me acompanhar durante todo a este trabalho, o qual não seria possível sem a sua ajuda. E aos meus colegas do laboratório de microbiologia por estarem sempre dispostos a ajudar.

Ao Professor Doutor Paulo Almeida e ao João por toda a simpatia e disponibilidade ao longo do trabalho de síntese.

A toda a equipa da Farmácia Diamantino por me acolherem e por todo o conhecimento que me transmitiram ao longo destes meses de estágio. De igual modo, a todos os elementos dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira pela orientação e pela oportunidade de integrar a equipa.

Aos amigos que o curso me trouxe, Miguel, Carlos, Tinoco, Zeca e Ricardo. Obrigado por todos os bons momentos que passámos e por serem a minha segunda casa sempre que precisei. À Inês Santos, Bruna, Carolina, Inês Marreiros, Lara e Catarina por todos os momentos divertidos ao longo destes 5 anos. Com a vossa companhia este caminho foi muito mais empolgante.

À minha Sara, por todo o apoio que me dá. Obrigado pelo teu amor incondicional e por estares sempre ao meu lado.

Por último, resta-me agradecer à minha família, especialmente aos meus pais e à minha irmã, por estarem sempre presentes em tudo o que precisei e por tornarem tudo isto possível.

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em três capítulos. O primeiro capítulo é referente ao trabalho na componente de investigação em Ciências Farmacêuticas, desenvolvido no Departamento de Química e no CICS-UBI - Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e envolve a síntese química de compostos híbridos de iminodibenzilo com quinolonas e à avaliação da sua atividade antibacteriana.

O abuso e o uso inapropriado de antibióticos levou ao desenvolvimento e seleção de bactérias resistentes aos mesmos. Uma das formas de resistência aos antibióticos envolve o efluxo ativo destes fármacos da célula bacteriana através de bombas de efluxo. Este é um dos mecanismos conhecidos de resistência às quinolonas, conhecidos agentes antibacterianos. Uma forma de contrariar este tipo de resistência pode passar pelo uso de inibidores de bombas de efluxo. Alguns fármacos comercializados demonstraram a capacidade de inibir os sistemas de efluxo, como é o caso do antidepressivo tricíclico, amitriptilina. O iminodibenzilo é um sistema tricíclico semelhante encontrado na estrutura de alguns antidepressivos tricíclicos, como a imipramina. Assim, este estudo teve como objetivo sintetizar moléculas híbridas de iminodibenzilo e quinolonas com atividade antibacteriana contra bactérias com resistência às quinolonas mediada por efluxo, através da inibição das suas bombas de efluxo. Para isso, dois compostos precursores (2-cloro-1-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il)etanona e 3-cloro-1-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il)-1-propanona) foram produzidos. Seguidamente, híbridos de ciprofloxacina e de norfloxacina foram sintetizados usando cada um desses precursores, os quais foram caracterizados por espectroscopia de infravermelhos e de ressonância magnética nuclear (RMN). Posteriormente, a atividade antibacteriana de dois híbridos e de ambos os precursores foi avaliada numa estirpe nativa e numa estirpe de *Staphylococcus aureus* que sobreexpressa NorA, bem como numa estirpe nativa de *Escherichia coli* e sua correspondente sobreexpressando o sistema AcrAB-toIC, pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelo método de microdiluição. Ambos os híbridos mostraram atividade antibacteriana promissora contra *S. aureus* que sobreexpressa a bomba de efluxo NorA, tendo sido determinada uma CIM mais baixa para ambos os híbridos do que para os antibióticos, ciprofloxacina e norfloxacina. Em suma, este trabalho demonstra a ação antibacteriana de híbridos de quinolonas com inibidores de sistemas de efluxo sintetizados a partir de iminodibenzilo com

fluoroquinolonas contra uma bactéria com resistência a antibióticos mediada por efluxo.

O segundo capítulo relata a experiência no estágio em farmácia comunitária efetuado na Farmácia Diamantino entre 10 de fevereiro a 29 de abril de 2022, sob orientação da Farmacêutica Substituta Dr^a Natália Oliveira. Neste estão apresentadas as áreas de intervenção de um farmacêutico comunitário como o atendimento ao público, ações na comunidade e gestão de uma farmácia.

O terceiro capítulo diz respeito ao estágio em farmácia hospitalar decorrido nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira entre 2 de maio e 17 de junho de 2022 sob a orientação da Doutora Olímpia Fonseca. Neste capítulo encontram-se descritas as diversas áreas em que atua um farmacêutico hospitalar, nomeadamente a gestão e logística do serviço, os diversos modos distribuição do medicamento, farmacotecnia e outras funções desempenhadas no âmbito de uma equipa multidisciplinar num hospital.

Palavras-chave

Quinolonas; inibidores de bombas de efluxo; resistência bacteriana; farmácia comunitária; farmácia hospitalar

Abstract

This report is divided into three chapters. The first chapter refers to the work in the research component in Pharmaceutical Sciences, developed at the Department of Chemistry and at the CICS-UBI - Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior, concerning the chemical synthesis of hybrid compounds of quinolone with iminodibenzyl and the evaluation of their antibacterial activity.

The abuse and inappropriate use of antibiotics has led to the development and selection of drug-resistant bacteria. One of the forms of antibiotic resistance arises from the active efflux of drugs from the bacterial cell through efflux pumps. This is one of the known resistance mechanisms to the antibacterial agents, quinolones. One way to counteract this type of resistance is to use efflux pump inhibitors. Some commercialized drugs have demonstrated the ability to inhibit the efflux pump systems, as is the case of the tricyclic antidepressant amitriptyline. Iminodibenzyl is a similar tricyclic system found in the structure of some tricyclic antidepressants, such as imipramine. Thus, this study aimed to synthesize hybrid molecules of iminodibenzyl and quinolones with antibacterial activity against efflux-mediated quinolone resistance bacteria by inhibiting their efflux pumps. Firstly two precursor compounds (2-chloro-1-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)ethanone and 3-chloro-1-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-1-propanone) were produced. Afterwards ciprofloxacin and norfloxacin hybrids were synthesized using each of these precursors, which were characterized by infrared and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. Subsequently, the antibacterial activity of two hybrids and both precursors was evaluated by determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) by the broth microdilution method on the wildtype and NorA-overexpressing *Staphylococcus aureus*, as well as for a wildtype and a AcrAB-toIC overexpressing *Escherichia coli*. Both hybrids have shown promising antibacterial activity against the NorA efflux pump overexpressing *S. aureus*, where a lower MIC was determined for both hybrids than for the antibiotics, ciprofloxacin and norfloxacin. In sum, this work demonstrates the antibacterial action of efflux pump inhibitors hybrids synthesized from iminodibenzyl with fluoroquinolones against a strain of efflux-mediated antibiotic resistance bacteria.

The second chapter reports the experience in the community pharmacy internship carried out at Farmácia Diamantino between February 10th and April 29th, 2022, under the guidance of Substitute Pharmacist Dr. Natália Oliveira. This chapter presents the

areas of intervention of a community pharmacist, such as customer service, actions in the community and management of a pharmacy.

The third chapter concerns the internship in hospital pharmacy that took place in the pharmaceutical services of the Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira between May 2nd and June 17th, 2022, under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca. This chapter describes the various areas in which a hospital pharmacist operates, namely the management and logistics of the service, the different modes of drug distribution, pharmacotechnics and other functions performed within the scope of a multidisciplinary team in a hospital.

Keywords

Quinolones; efflux pump inhibitors; bacterial resistance; community pharmacy;
hospital pharmacy

Índice

Capítulo 1 – Síntese e avaliação biológica <i>in vitro</i> de híbridos de iminodibenzilo com quinolonas com atividade contra bactérias resistentes a antibióticos mediante efluxo	1
1. Introdução	1
1.1. Infecções bacterianas	1
1.2. Principais antibióticos e os seus espectros de ação	3
1.3. Desenvolvimento e mecanismos de resistência bacteriana	8
1.3.1. Redução da permeabilidade	9
1.3.2. Mutação e proteção do alvo molecular	10
1.3.3. Modificação dos antibióticos	11
1.3.3.1. Inativação por hidrólise	11
1.3.3.2. Inativação por transferência de um grupo químico	11
1.3.4. Bombas de efluxo	11
1.4. Compostos inibidores de bombas de efluxo conhecidos e em estudo	15
2. Objetivo	19
3. Materiais e métodos	20
3.1. Síntese Química	20
3.1.1. Considerações gerais	20
3.1.2. Acilação	20
3.1.2.1. Precursor 1	22
3.1.2.2. Precursor 2	22
3.1.3. Hibridização	22
3.1.3.1. Híbrido 1	23
3.1.3.2. Híbrido 2	24
3.1.3.3. Híbrido 3	24
3.1.3.4. Híbrido 4	25
3.1.4. Conversão em sal	25
3.1.4.1. Sal Híbrido 1	26
3.1.4.2. Sal Híbrido 2	26
3.2. Avaliação da ação antibacteriana <i>in vitro</i>	26
3.2.1. Reagentes e meios de cultura	27
3.2.2. Preparação das soluções de antibióticos e compostos em estudo	27
3.2.3. Determinação da CIM por microdiluição	28
4. Resultados e discussão	29
4.1. Síntese química	29

4.2. Atividade antibacteriana	34
5. Conclusão e perspectivas futuras	37
6. Referências	38
Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária	43
1. Introdução	43
2. Organização da farmácia	43
2.1. Farmácias Holon	43
2.2. Recursos humanos	44
2.3. Localização e caracterização da farmácia	44
2.4. Espaço físico	44
2.4.1. Espaço externo	44
2.4.2. Espaço interior	45
2.4.2.1. Sala de atendimento ao público	45
2.4.2.2. Armazém e zona de receção de encomendas	46
2.4.2.3. Laboratório	46
2.4.2.4. Gabinetes de atendimento	46
2.5. Aplicação informática	47
3. Informação e documentação científica	47
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	48
5. Aprovisionamento e armazenamento	48
5.1. Aquisição e seleção de fornecedores	48
5.1.1. Encomendas diárias	48
5.1.2. Encomendas instantâneas	49
5.1.3. Via Verde do Medicamento	49
5.1.4. Consulta de disponibilidade noutras farmácias	49
5.2. Receção de encomendas	50
5.3. Devoluções	50
5.4. Armazenamento	51
5.4.1. Controlo dos prazos de validade	51
5.4.2. Controlo de temperatura e humidade	51
6. Atendimento e dispensa de medicamentos de uso humano	52
6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	52
6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	55
6.3. Regimes de participação	56
6.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica	56
6.5. Dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares	58
7. Farmacovigilância	58
8. Medicamentos manipulados	59
9. Aconselhamento de outros produtos de saúde	60
9.1. Produtos para alimentação especial	60

9.2.	Produtos de puericultura	61
9.3.	Produtos de dermofarmácia	61
9.4.	Fitoterapia e suplementos	61
9.5.	Medicamentos de uso veterinário	62
9.6.	Dispositivos médicos	62
9.7.	Produtos farmacêuticos homeopáticos	63
10.	Outros serviços	63
10.1.	<i>Check</i> saúde	63
10.2.	Consulta farmacêutica	64
10.3.	Administração de medicamentos injetáveis e vacinas	64
10.4.	Preparação individualizada de medicação	65
10.5.	Serviço do pé diabético	65
10.6.	Serviço de podologia	65
10.7.	Serviço de nutrição	66
10.8.	Serviço de dermofarmácia	66
10.9.	Serviço de cessação tabágica	66
10.10.	Testagem COVID-19	67
11.	Projetos na comunidade	67
12.	VALORMED	67
13.	Contabilidade e gestão	68
14.	Conclusão	68
15.	Referências	69
Capítulo 3 – Estágio em farmácia hospitalar		73
1.	Introdução	73
2.	Gestão e logística dos serviços farmacêuticos	73
2.1.	Seleção	73
2.2.	Aquisição	74
2.3.	Receção e conferência de encomendas	75
2.4.	Gestão de gases medicinais	76
2.5.	Controlo de stocks e validades	77
3.	Distribuição	78
3.1.	Distribuição tradicional por reposição de stocks nivelados	78
3.2.	Distribuição por reposição de stocks nivelados com troca de carros	78
3.3.	Distribuição por reposição de stocks nivelados com Pyxis	79
3.4.	Distribuição individual diária em dose unitária	79
3.4.1.	Reconciliação terapêutica	80
3.4.2.	Validação de prescrição de doentes com sondas	81
3.5.	Distribuição a doentes em regime de Ambulatório	81
3.5.1.	Setor de ambulatório	81
3.5.2.	Distribuição a doentes em regime de ambulatório	81

3.5.2.1.	Programa de proximidade entre hospitais	83
3.5.3.	Conferência das cedências	84
3.6.	Circuitos especiais de medicamentos	84
3.6.1.	Estupefacientes e psicotrópicos	84
3.6.2.	Hemoderivados	86
4.	Farmacotecnia	86
4.1.	Preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis	87
4.1.1.	Preparação de citotóxicos	87
4.1.2.	Preparação de outras fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica	89
4.1.2.1.	Soluções estéreis	89
4.1.2.2.	Bolsas de nutrição parentérica	89
4.1.3.	Controlo microbiológico	90
4.2.	Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis	90
4.3.	Reembalagem de medicamentos	91
4.4.	Formação de derrames de citotóxicos	92
5.	Farmacocinética clínica	92
6.	Farmacovigilância	93
7.	Informação de medicamentos	93
8.	Visita médica	94
9.	Ensaio clínico	95
10.	Comissões	96
10.1.	Comissão de Farmácia e Terapêutica	96
10.2.	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica	97
10.3.	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos	97
11.	Conclusão	97
12.	Referências	99
Anexos		101

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura de antibióticos da classe das quinolonas. Adaptado de ¹¹	7
Figura 2 - Diagrama da estrutura de uma bomba de efluxo da família RND. Adaptada de ²¹	13
Figura 3 - Diagrama do mecanismo de efluxo dos transportadores da família MFS. Adaptada de ²²	14
Figura 4 - Estruturas de alguns compostos com potencial como inibidores do sistema de efluxo NorA se <i>S. aureus</i> .	16
Figura 5 - Estrutura do MBX2318, uma piranopiridina capaz de inibir a bomba de efluxo AcrAB-TolC, e estrutura do PAβN, um peptidomimético capaz de inibir transportadores da família RND. ²¹	16
Figura 6 - Estrutura da cloropromazina e da amitriptilina	17
Figura 7 - Estrutura de um híbrido de azul de metileno com o inibidor de bombas de efluxo INF55.	18
Figura 8 - Estrutura de um híbrido de naringenina e ciprofloxacina.	18
Figura 9 - Estrutura de um híbrido de uma quinolona com um sistema de tipo tiopiranopiridina.	18
Figura 10 - Comparação da estrutura do iminodibenzilo e da imipramina.	19
Figura 11 - Esquema da reação dos derivados acilados de iminodibenzilo	21
Figura 12 - Precursores sintetizados pela reação de acilação	22
Figura 13 - Híbridos sintetizados	23
Figura 14 - Espetro de infravermelhos do P2. Encontra-se assinalado o sinal correspondente ao carbonilo.	30
Figura 15 - Exemplo de duas TLC de lavagens sucessivas do precipitado de uma reação de híbrido de norfloxacina.	31
Figura 16 - Espetro de ¹³ C RMN do H2. Encontra-se assinalado o pico correspondente ao carbono da amina que liga a fluoroquinolona à cadeia alquilo do precursor.	32
Figura 17 - Espetro de ¹ H RMN do H1. Encontram-se assinalados os dois sinais relativos aos prótons do ciclopropil.	33
Figura 18 - Espetro de ¹ H RMN do H2. Encontra-se assinalado o tripleto correspondente aos prótons do metil.	33
Figura 19 - Espetro ¹ H do sal H2. Encontra-se assinalado o sinal correspondente aos prótons da ligação dupla do maleato.	34

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Estirpes utilizadas e as suas características	27
Tabela 2 - Condições reacionais utilizadas e rendimento obtido para cada reação.	29
Tabela 3 - Concentrações inibitórias mínimas determinadas para os diversos compostos nas diferentes estirpes utilizadas.	35

Lista de Anexos

Anexo 1 - Ficha de preparação de um manipulado	101
Anexo 2 - Rótulo de um medicamento manipulado	102
Anexo 3 - Cálculo do preço de um medicamento manipulado	102
Anexo 4 - Carta de referência ao médico	103
Anexo 5 - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão de Zigmund e Snaith	104

Lista de Acrónimos

ABC	Do inglês <i>ATP-Binding Cassette</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
ARS	Administrações Regionais de Saúde
ATP	Adenosina Trifosfato
CAPS	Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIMPI	Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional de Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (Do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
FD	Farmácia Diamantino
FDS	Do inglês <i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	Do inglês <i>First-expire, First-out</i>
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
GCL-PPCIRA	Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
GCR-PPCIRA	Grupo de Coordenação Regional do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
H1	Híbrido 1
H2	Híbrido 2
H3	Híbrido 3
H4	Híbrido 4
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão de Zigmund e Snaith
IMP	Proteína de Membrana Interna (Do inglês <i>Inner-Membrane Protein</i>)
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IV	Infravermelho
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
MATE	Do inglês <i>Multidrug and Toxic Compound Extrusion</i>
MDR	Multirresistente a fármacos (Do inglês <i>Multidrug Resistance</i>)
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MFS	Do inglês <i>Major Facilitator Superfamily</i>
MHA	Do inglês <i>Mueller Hinton Agar</i>
MHB	Do inglês <i>Muller Hinton Broth</i>
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro (Do inglês <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
MVO Portugal	Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos
OMP	Proteína de Membrana Externa (Do inglês <i>Outer-Membrane Protein</i>)
P.d.	Ponto de Decomposição
P.f.	Ponto de Fusão
P1	Precursor 1
P2	Precursor 2
PABA	Ácido <i>para</i> -aminobenzóico
PACE	Do inglês <i>Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux</i>
PAP	Proteína Adaptadora Periplasmática (Do inglês <i>Periplasmic Adapter Protein</i>)
PEG	Gastrostomia Endoscópica Percutânea
PIM	Preparação Individualizada de Medicação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos
PVF	Preço de Venda a Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido Ribonucleico (Do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>)
RND	Do inglês <i>Resistance Nodulation and Cell Division</i>
SC	Serviço Clínico
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SIE	Serviço de Instalações e Equipamento
SMR	Do inglês <i>Small Multidrug Resistance</i>
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TLC	Cromatografia em Camada Fina (Do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>)
tRNA	Ácido Ribonucleico Transportador (Do inglês <i>Transfer Ribonucleic Acid</i>)
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UBI	Universidade da Beira Interior
UV	Ultravioleta

Capítulo 1 – Síntese e avaliação biológica *in vitro* de híbridos de iminodibenzilo com quinolonas com atividade contra bactérias resistentes a antibióticos mediante efluxo

1. Introdução

1.1. Infecções bacterianas

Infeções no ser humano podem ser causadas por diferentes organismos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, podendo ou não manifestar-se sob a forma de doença.¹ Fatores como a virulência do microrganismo e número de microrganismos na exposição inicial, genética, estado nutricional, idade e comorbilidades do hospedeiro, assim como o tempo de exposição ao agente, poluição do ar, químicos e outros contaminantes presentes no ambiente que enfraquecem o sistema imunológico são críticos para determinar se haverá desenvolvimento de doença após a transmissão do agente infeccioso.^{2,3} A gravidade de uma doença infecciosa depende então da interação agente-hospedeiro, sendo que esta pode evoluir para cura ou progredir para vários graus de morbidade e até mortalidade.¹

Entre os diversos agentes causadores de infecções, encontram-se as bactérias. Estes microrganismos são ubíquos e desempenham um papel importante na manutenção do meio ambiente em que habitamos, sendo que apenas uma pequena percentagem das bactérias provoca infecções, as quais podem ter um alto impacto na saúde pública, pela sua fácil transmissão.^{2,4} Em geral, as infecções bacterianas são mais fáceis de tratar que as virais devido à maior quantidade de agentes anti-infecciosos ativos disponíveis contra bactérias.² Porém, o problema crescente da resistência aos antimicrobianos pelas bactérias é mais notório do que nas infecções causadas por vírus ou parasitas.² Esta resistência antimicrobiana das bactérias é um desafio à escala mundial associado a alta morbidade e mortalidade.⁴

Todos os órgãos do homem são suscetíveis de sofrer infecção, sendo que há espécies de bactérias mais propensas a infetar certos órgãos do que outros.² As infecções bacterianas podem ser tanto ligeiras como graves. As bactérias conseguem multiplicar-se

rapidamente no corpo humano e produzir toxinas, sendo que, em casos mais graves, uma infecção pode ainda resultar em septicemia.⁵ Isto ocorre quando uma infecção bacteriana em qualquer local do corpo atinge a corrente sanguínea. Várias espécies de bactérias podem causar infecções. Por exemplo, a *Neisseria meningitidis* normalmente infeta as meninges do sistema nervoso central, causando meningite, enquanto o *Staphylococcus aureus* causa frequentemente infecções na pele e também consegue propagar-se pela corrente sanguínea, podendo causar infecções nos pulmões, coração e noutros locais.²

As bactérias podem causar doença por dois mecanismos: (i) diretamente, pela destruição das células do corpo pelos fatores de virulência; (ii) indiretamente, por estimular a resposta do sistema imune do hospedeiro.³ Neste último caso, o tratamento é mais complexo, uma vez que os fármacos utilizados para tratar infecções bacterianas, antibióticos, podem ter pouca ou nenhuma utilidade.² As infecções bacterianas podem causar síndrome da resposta inflamatória sistêmica, isto é, uma resposta inflamatória exagerada pela libertação de um elevado número de citocinas.² Se esta situação continuar a progredir, pode desenvolver-se sépsis, ocorrendo falência de múltiplos órgãos e consequente morte.² Após o início desta cascata de eventos, até os antibióticos mais potentes são, muitas vezes, incapazes de impedir a progressão da doença.²

As bactérias são geralmente divididas em Gram-positivas e Gram-negativas, tendo em conta as características da sua parede celular. As Gram-positivas têm uma parede celular mais simples, composta por uma membrana interna e uma camada espessa de peptidoglicano, enquanto a parede celular das bactérias Gram-negativas é mais complexa, sendo constituída por uma membrana interna, uma camada fina de peptidoglicano, e uma membrana externa que contém endotoxinas denominadas por lipopolissacarídeos.⁶ Também é possível classificar as bactérias tendo em conta o seu crescimento na presença de oxigénio em aeróbias estritas, se necessitam de oxigénio, anaeróbias facultativas, se crescem tanto na presença ou ausência de oxigénio, anaeróbias, se necessitam da ausência de oxigénio, ou microaerófilas, se requerem uma baixa concentração de oxigénio no meio.^{2,7} Ainda é importante referir a classificação tendo em conta a morfologia celular das bactérias. Esta divide-se em cinco grandes grupos: as bactérias esféricas ou ovais são denominadas de cocos; as que têm forma cilíndrica ou de bastonete, de bacilos; bactérias em forma de vírgula ou bastonete curvado chamam-se de vibrio; as de forma helicoidal são denominadas de espiroquetas se forem flexíveis ou espirilos se forem rígidas.⁶ A classificação das bactérias em diferentes grupos tem particular importância, uma vez que as características destas têm impacto na sua suscetibilidade aos diferentes antibióticos existentes.

1.2. Principais antibióticos e os seus espectros de ação

A escolha de um antibiótico no momento da prescrição é uma tarefa complexa, uma vez que está dependente de vários fatores: (i) o agente patológico, tendo em conta a sua sensibilidade ao fármaco, podendo esta ser modificada por processos de aquisição de resistências; (ii) as características do doente, como por exemplo o local da infeção, grau da resposta imunológica, função hepática e renal, tendo estas uma elevada importância relacionada com a farmacocinética dos antibióticos; (iii) e o antibiótico, tendo em conta o seu espectro de atividade, farmacocinética, via de administração, dose e intervalo posológico.¹

Perante uma infeção, a seleção do antibiótico pode ser efetuada de forma: empírica, nos casos em que não se conhece o microrganismo responsável e, assim, a escolha tem por base os agentes patogénicos mais prováveis, tendo em conta o tipo de infeção e o meio ambiente; ou dirigida, quando se conhece o microrganismo em questão e se dispõe de um antibiograma, ou seja, conhece-se a que fármacos o agente é suscetível.⁸

São conhecidas várias classes de agentes antibacterianos. Seguidamente são apresentadas as consideradas mais relevantes.

Os primeiros antimicrobianos a serem utilizados na prática clínica foram as sulfonamidas.⁹ Estes fármacos são inibidores competitivos da dihidropteroato sintase, a enzima responsável pela utilização do ácido *para*-aminobenzóico (PABA) para sintetizar ácido dihidropteróico, um precursor na síntese do ácido fólico.¹⁰ As sulfonamidas competem neste processo uma vez que a sua estrutura é similar à do PABA. Assim, estes antibióticos têm atividade contra os microrganismos que necessitam de sintetizar o seu próprio ácido fólico.¹⁰ Um exemplo deste grupo de fármacos é a sulfadiazina, a qual consegue penetrar no espaço subaracnoideu, podendo ser usada em esquemas de tratamento da meningite meningocócica.¹ O sulfametoxazol combinado com trimetoprim (cotrimoxazol) é a primeira escolha nas pneumonias por *Pneumocystis carinii* e também tem uso em diversas infeções urinárias e nas prostatites bacterianas, pela sua especial penetração no tecido prostático.¹ A associação da sulfonamida (sulfametoxazol) com o trimetoprim é efetuada uma vez que este último é um inibidor da dihidrofolato redutase, enzima que também atua na síntese do ácido fólico, existindo uma sinergia entre os dois compostos que os torna muito mais efetivos que na sua utilização separada.¹⁰

As penicilinas foram dos primeiros antibióticos a serem usados na prática clínica e continuam a ser bastante relevantes. As penicilinas fazem parte do grupo dos antibióticos β -lactâmicos e atuam através da inibição da síntese da parede celular bacteriana e ativação do sistema autolítico endógeno.⁹ Estes fármacos encontram-se divididos em vários grupos, com diferentes espectros de atividade. As penicilinas naturais (penicilina G e penicilina V) são ativas principalmente contra bactérias Gram-positivas, especialmente cocos e anaeróbios, e contra algumas Gram-negativas.⁹ No entanto, as bactérias da família *Enterobacteriaceae* e a *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes a estas penicilinas.⁹ As aminopenicilinas, amoxicilina e ampicilina, têm um espectro de ação em parte sobreponível com o dos agentes anteriormente referidos, porém, perdem a atividade contra anaeróbios e são ativas contra um número significativo de Gram-negativas.^{1,9} Dado que as aminopenicilinas são sensíveis às β -lactamases, enzimas capazes de inativar os antibióticos β -lactâmicos, existem associações de amoxicilina com um inibidor destas (ácido clavulânico).¹ Este grupo tem indicação para infecções respiratórias e urinárias, otites e gonorreia.⁹ As isoxazolilpenicilinas têm um espectro de ação mais estreito do que as penicilinas naturais, no entanto, não são hidrolisadas pela maioria das penicilinas, β -lactamases específicas para as penicilinas, usando-se principalmente no tratamento de infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinas.^{1,9} As ureidopenicilinas, como a piperacilina, têm um espectro alargado contra bactérias Gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* não produtoras de β -lactamases.^{1,10} Devido à suscetibilidade perante estas enzimas, a piperacilina encontra-se também comercializada com um inibidor de β -lactamases, o tazobactam, que lhe confere um espectro de ação bastante alargado incluindo para *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, e para a maioria das *Escherichia coli*.¹⁰ Está indicada em monoterapia ou em associação com um aminoglicosídeo no tratamento de sépsis, infecções abdominais e em doentes neutropénicos.^{1,9}

As cefalosporinas pertencem também ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos e, atualmente, dividem-se em cinco gerações. As de 1ª geração são ativas essencialmente contra bactérias Gram-positivas.⁹ No entanto, com o avançar nas gerações perde-se alguma atividade em relação às Gram-positivas, e aumenta a sua atividade contra Gram-negativas.^{1,9} A 3ª geração tem um espectro de ação bastante mais alargado contra as Gram-negativas que as anteriores, nomeadamente em relação à família *Enterobacteriaceae*, por serem resistentes à hidrólise por várias β -lactamases de espectro estreito.¹⁰ A 4ª geração expande este espectro, apresentando atividade contra espécies que são resistentes a outras cefalosporinas por sobreexpressão de β -

lactamases, como algumas *Enterobacter* e *Pseudomonas*.¹⁰ As cefalosporinas de 5^a geração, para além da atividade contra Gram-negativas, são também ativas contra bactérias Gram-positivas, incluindo *S. aureus* resistentes à meticilina.⁹

Os monobactâmicos são antibióticos monocíclicos que também atuam por inibição da síntese da parede bacteriana.⁹ O aztreonam, que é o único antibiótico neste grupo a ser atualmente utilizado, tem uma ação exclusiva contra bactérias Gram-negativas aeróbias.^{1,9}

Os carbapenemos, imipenem, meropenem e ertapenem, pertencem também ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos. Estes têm um amplo espectro de atividade que inclui bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, aeróbias ou anaeróbias.^{1,9} Encontram-se, no entanto, fora deste espectro alguns grupos como estafilococos meticilina-resistentes, *Rickettsia*, *Legionella* e *Chlamydia*.¹ Dado o amplo espectro desta classe, estes antibióticos estão reservados para o tratamento de infeções graves devidas a microrganismos multirresistentes.⁹

O cloranfenicol é um antibiótico de largo espectro, no entanto, apresenta uma toxicidade hematológica significativa.^{1,9} Apesar deste facto, uma vez que as suas características farmacocinéticas permitem atingir concentrações elevadas em determinados focos de infeção, este antibiótico continua a estar entre os de primeira escolha no tratamento de abscessos cerebrais por anaeróbios, febre tifóide, infeções graves causadas por *H. influenzae* ou sempre que uma febre escaro-nodular necessite de tratamento intravenoso.^{1,9} O mecanismo de ação do cloranfenicol passa pela inibição da síntese proteica das bactérias através de ligação reversível à subunidade 50S do ribossoma, impedindo a ligação do tRNA a este.¹⁰ As tetraciclinas também são antibióticos de largo espectro que inibem a síntese proteica através de uma ligação à subunidade 30S do ribossoma bacteriano.^{9,10} Estes fármacos tetracíclicos são antibióticos de primeira linha no tratamento da cólera, da peste, da brucelose, doença de Lyme, das riquetsioses e em infeções por *Chlamydia* e por *Mycoplasma*.^{1,9}

Os aminoglicosídeos exercem a sua atividade na subunidade 30S do ribossoma através da ligação aos polissomas, interferindo com a síntese proteica por causarem uma leitura errada e a terminação prematura da tradução do mRNA.¹⁰ Esta classe é ativa contra a maioria das bactérias Gram-negativas aeróbias, incluindo *P. aeruginosa*, sendo utilizados em infeções graves por esta classe de bactérias.⁹

Os macrólidos têm atividade contra cocos e bacilos Gram-positivos e contra alguns cocos e bacilos Gram-negativos, estando indicados para o tratamento de infecções respiratórias por *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (primeira escolha) e infecções devidas a espiroquetas, estreptococos e enterococos.⁹ Os macrólidos inibem a síntese proteica através da ligação reversível à subunidade 50S do ribossoma.¹⁰

O ácido nalidíxico é o protótipo do grupo das quinolonas (figura 1), um grupo de antibióticos de elevada importância atual.¹ Este foi inicialmente isolado como um subproduto da síntese da cloroquina, um agente antimalárico, e passou a ser posteriormente utilizado na prática clínica para o tratamento de infecções urinárias não complicadas causadas por bactérias entéricas.^{10,11} As quinolonas eram uma classe pouco utilizada até ao desenvolvimento de uma segunda geração na qual se introduziram fármacos como a norfloxacin, ciprofloxacina e ofloxacina.¹¹ Os agentes desta geração e posteriores caracterizam-se pela presença de um átomo de flúor no esqueleto da quinolona, sendo, por isso, muitas vezes designados de fluoroquinolonas.^{10,11} Estes antibióticos têm um maior espectro de ação antimicrobiano, incluindo uma maior penetração em bactérias Gram-positivas, melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e são efetivos após administração oral para o tratamento de várias infecções.^{10,11}

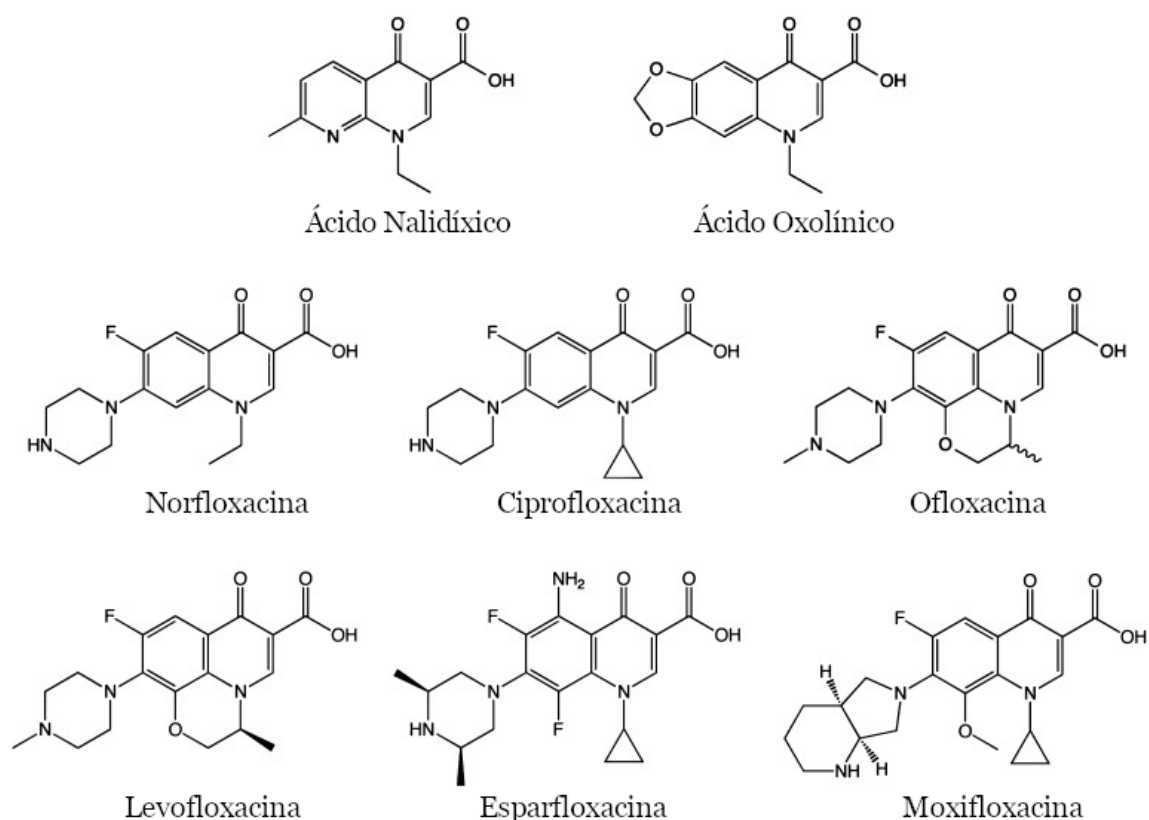


Figura 1 - Estrutura de antibióticos da classe das quinolonas. Adaptado de ¹¹

As fluoroquinolonas são inibidores potentes das enzimas topoisomerase II, das quais fazem parte a DNA-girase e a topoisomerase IV.¹² O alvo principal em muitas bactérias Gram-positivas é a topoisomerase IV, enquanto que para muitas Gram-negativas o alvo principal é a DNA-girase.¹⁰ Estas enzimas participam em vários processos celulares chave, incluindo a replicação do DNA.¹² Nas bactérias, o DNA cromossômico encontra-se num estado superenrolado, o que permite que esta elevada quantidade de material genético possa estar dentro da célula, sendo que as topoisomerases II controlam este mecanismo de superenrolamento.¹² O superenrolamento pode ser positivo ou negativo, dependendo da direção em qual o DNA foi torcido, sentido horário ou anti-horário respetivamente.¹² A DNA-girase introduz um superenrolamento negativo no DNA para combater o superenrolamento positivo excessivo que ocorre durante a replicação do DNA, uma vez que os cromossomas bacterianos favorecem um estado de superenrolamento negativo.^{10,12} A topoisomerase IV separa as moléculas de DNA filhas interligadas que resultam da replicação e remove os nós que podem ocorrer nos cromossomas como resultado de qualquer processo celular que envolva a quebra de DNA (por exemplo, replicação e recombinação).^{10,11,13} A existência destes nós no cromossoma pode ter consequências nocivas para a célula como prejudicar a

transcrição, alterar a estrutura e organização do genoma, e tornar o DNA mais propenso a quebras que podem levar a eventos letais para a bactéria.¹³ Assim, perturbações nos processos que envolvem estas enzimas alteram a expressão de genes e vários processos celulares. Através da inibição destas enzimas, as fluoroquinolonas prejudicam, a baixas concentrações, a replicação do DNA e, a altas concentrações, provocam a morte das células.¹²

As quinolonas têm um espectro de atividade que abrange várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo estafilococos resistentes à meticilina e *P. aeruginosa*.⁹ São também ativas contra o *Mycobacterium tuberculosis* e, embora não estejam aprovadas para o tratamento da tuberculose, algumas fluoroquinolonas, como a levofloxacina, são utilizadas como fármacos de 2ª linha no tratamento desta patologia quando causada por organismos multirresistentes ou caso de intolerância aos fármacos de 1ª linha.⁹ A norfloxacin tem baixa biodisponibilidade oral, sendo preferida no tratamento de infecções urinárias, por atingir a sua concentração máxima na urina.^{1,9} As fluoroquinolonas são também efetivas na prostatite bacteriana, em algumas doenças sexualmente transmissíveis, em infecções gastrointestinais e respiratórias e em infecções nos ossos, articulações e tecidos moles.¹⁰ Apesar de aprovadas para diversos tipos de infecções, a crescente emergência de resistências bacterianas tem vindo a reduzir as potencialidades deste grupo farmacológico.¹

1.3. Desenvolvimento e mecanismos de resistência bacteriana

Com o avanço dado com descoberta de antibióticos, as infecções bacterianas deveriam ser um problema do passado. No entanto, o abuso e outras formas de uso indevido dos mesmos levaram à evolução e seleção de bactérias com a capacidade de contrariar a ação de antibióticos, tornando as infecções mais difíceis de tratar e levando a um maior risco de transmissão.^{14,15} A estas bactérias dá-se o nome de bactérias resistentes. Atualmente, a existência deste tipo de bactérias causa um grave problema de saúde pública, podendo chegar-se a uma “era pós antibiótica” em que nenhum antibiótico será eficaz e qualquer infecção pode ser letal.¹⁵

De facto, foram observadas altas taxas de resistências contra os antibióticos utilizados frequentemente para tratar as infecções bacterianas mais comuns, como infecções do trato urinário, doenças sexualmente transmissíveis e algumas formas de diarreia.¹⁴ Por exemplo, a resistência a fluoroquinolonas usadas para o tratamento de infecções urinárias é frequente em *E. coli*, e a resistência de *Klebsiella pneumoniae* a

carbapenemos, antibióticos considerados de última linha, encontra-se espalhada pelas várias regiões do mundo, sendo que em vários países estes tratamentos não funcionam em mais de metade dos doentes tratados para estas infeções.¹⁴ As resistências por parte de *S. aureus* também constituem um exemplo preocupante. Esta bactéria faz parte da flora habitual da pele humana; no entanto, é também uma causa comum de infeções, sendo que doentes com infeções causadas por *S. aureus* resistente à meticilina têm 64% maior probabilidade de morrer do que doentes com infeções pela bactéria suscetível.¹⁴

As resistências bacterianas podem ter vários mecanismos subjacentes, tais como: alteração da permeabilidade da parede celular, impedindo a entrada do antibiótico na célula; modificação do alvo molecular do antibiótico, impedindo a sua ação sobre o mesmo; existência de enzimas que inativam os antibióticos; bombas de efluxo que o expulsam para o exterior da célula, o que pode levar a concentrações bacterianas subinibitórias.^{15,16} As resistências podem ser classificadas em intrínsecas ou adquiridas. A resistência intrínseca é consequência das propriedades inerentes que o microrganismo possui para resistir ao antibiótico, designadamente a permeabilidade da parede ou da membrana externa e a expressão constitutiva de bombas de efluxo.¹⁷ Quando uma bactéria adquire resistências por mutações dos cromossomas ou aquisição de genes por plasmídeos, dá-se o nome de resistência adquirida.¹⁷ Exemplos deste tipo de resistência, incluem a alteração do alvo molecular, existência de enzimas que degradam ou modificam os fármacos e mecanismos de efluxo ativo.^{16,17} É de notar que alguns destes mecanismos estão envolvidos tanto na resistência intrínseca como na adquirida, como é o caso das bombas de efluxo.¹⁷

1.3.1. Redução da permeabilidade

As bactérias Gram-negativas são menos permeáveis que as Gram-positivas a um conjunto de antibióticos, uma vez que têm na sua constituição uma membrana externa que atua como uma barreira extra a estes fármacos. No entanto, esta membrana possui canais de porinas, que permitem a difusão de fármacos hidrofílicos; contudo, devido a vários resíduos de aminoácidos ácidos e básicos se encontrarem em lados opostos na zona de constricção do canal de porina, acredita-se que as moléculas de água no interior deste canal estejam fortemente orientadas numa direção, dificultando a difusão de fármacos lipofílicos visto que estes necessitam de desorganizar este conjunto de moléculas de água de modo a penetrar.^{18,19}

Assim, a diminuição da expressão destas porinas ou a sua substituição por outros canais mais seletivos reduz a permeabilidade da membrana externa e a entrada dos

antibióticos, particularmente dos mais hidrofílicos, nestas células bacterianas.¹⁸ De facto, foi demonstrado em bactérias como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. que a redução da expressão de porinas tem um impacto significativo na resistência a antibióticos mais recentes, como cefalosporinas e carbapenemos.¹⁸

1.3.2. Mutação e proteção do alvo molecular

A maior parte dos antibióticos exerce a sua ação através de uma interação forte com o seu alvo biológico, impedindo ou alterando o seu funcionamento normal. Assim, determinadas mudanças na estrutura dos alvos que podem permitir que estes continuem a exercer a sua função habitual, podem impedir que haja uma interação eficiente entre estes e o antibiótico, o que pode conferir resistência da bactéria ao mesmo.¹⁸ Através do processo de transformação, que consiste na aquisição de DNA do meio ambiente, as bactérias podem adquirir este tipo de resistências.¹⁸ É exemplo disto, o caso de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, cujos genes codificam uma proteína de ligação à penicilina insensível a este antibiótico, tendo estes genes emergido por recombinação com DNA de *Streptococcus mitis*.¹⁸ A resistência às quinolonas também está associada a mutações na topoisomerase IV e na DNA-girase que enfraquecem a sua ligação com estes antibióticos.¹¹ Outro exemplo é a aquisição de um gene que codifica para um alvo homólogo ao original, como ocorre no *S. aureus* resistente à meticilina. Neste caso, é codificada uma proteína que permite a biossíntese da parede celular, apesar da proteína nativa estar inibida na presença do antibiótico.¹⁸

A proteção do alvo molecular por modificação deste é também uma forma pela qual podem surgir resistências sem ser necessário ocorrer a mutação dos genes que codificam os alvos. Este mecanismo está associado à adição de um grupo químico que previne a ligação do antibiótico ao alvo sem alterar a sua sequência primária, o que permite este continuar a exercer a sua função.¹⁸ Um exemplo relatado na literatura é o da família de genes *erm* (*erythromycin ribosome methylation*), sendo que estes genes codificam metilases que provocam metilações no RNA ribossomal impedindo assim a ligação de antibióticos como macrólidos, lincosaminas e estreptograminas.¹⁸ Outro exemplo são os genes de resistência a quinolonas, encontrados em plasmídeos de vários patógenos, que codificam proteínas capazes de se ligarem à topoisomerase IV e à DNA-girase, protegendo estas da ação das quinolonas.¹⁸

1.3.3. Modificação dos antibióticos

1.3.3.1. Inativação por hidrólise

Outra forma de resistência bacteriana aos antibióticos é através da degradação ou modificação destes, impedindo a sua ação. Neste contexto, a descoberta das β -lactamases e do seu papel na inativação de antibióticos β -lactâmicos foi fulcral, evidenciando que a inativação dos antibióticos por enzimas é um dos mecanismos de resistência mais relevantes desde o início do uso destes fármacos. Adicionalmente, a expansão do número de antibióticos com diferentes propriedades, levou também ao surgimento de um número cada vez maior de enzimas hidrolíticas com efeito num número cada vez mais alargado de antibióticos.¹⁸ Por exemplo, as primeiras β -lactamases inativavam apenas a primeira geração dos β -lactâmicos (penicilinas). Porém, mais tarde, surgiram β -lactamases de “espetro mais alargado”, possuindo atividade inclusivamente contra cefalosporinas.¹⁸ Mais recentemente, foi descoberta a β -lactamase NDM-1, que degrada a maioria dos antibióticos β -lactâmicos, e é nomeadamente capaz de inativar carbapenemos. Assim são frequentemente usados inibidores destas enzimas, como é o caso do ácido clavulânico e do tazobactam, em combinação com os antibióticos β -lactâmicos, para inibir a degradação destes durante a terapêutica.¹⁷

1.3.3.2. Inativação por transferência de um grupo químico

Outra estratégia utilizada pelas bactérias para inativar os antibióticos é através da introdução, por enzimas, de um grupo químico em locais vulneráveis dos antibióticos, impedindo assim que estes se liguem ao alvo devido ao impedimento estereoquímico. Deste modo, a bactéria adquire resistência ao antibiótico, uma vez que este não consegue exercer a sua ação. Há várias enzimas responsáveis por este tipo de resistência, que envolve a transferência de diversos grupos químicos, como acilos, fosfatos, nucleótidos e ribitol.¹⁸ Uma classe de antibióticos bastante suscetível a este tipo de inativação é a dos aminoglicosídeos, uma vez que são moléculas grandes com vários hidroxilos e aminas expostas, podendo sofrer modificação por *N*-acetiltransferases, *O*-nucleotidiltransferases e *O*-fosfotransferases.^{17,18}

1.3.4. Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são a primeira linha de defesa das bactérias contra os antibióticos, permitindo que estas sobrevivam até adquirirem um mecanismo de resistência

específico. Por este motivo, os sistemas de efluxo são necessários e suficientes para a seleção de novas mutações que levam à resistência a antibióticos.¹⁷

Estas bombas de efluxo são proteínas transportadoras de uma grande quantidade de substratos, sendo que, quando são sobreexpressas, podem conferir altos níveis de resistência para antibióticos previamente úteis na clínica.^{16,18} A expressão de bombas de efluxo observa-se tanto em bactérias Gram-positivas como Gram-negativas, sob diversas formas, e podem ter substratos diferentes ou sobreponíveis. Por essa razão, os sistemas de efluxo encontram-se classificados em diversas famílias, de acordo com as suas estruturas de aminoácidos e com os seus requisitos energéticos.¹⁶ Estas são: a superfamília *ATP-Binding Cassette* (ABC), superfamília *Multidrug and Toxic Compound Extrusion* (MATE), *Major Facilitator Superfamily* (MFS), superfamília *Resistance Nodulation Cell Division* (RND), superfamília *Small Multidrug Resistance* (SMR) e *Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux* (PACE).²⁰ A família das bombas de efluxo ABC utilizam ATP como fonte de energia.^{16,20} A família PACE foi descoberta mais recentemente, e pensa-se que o seu funcionamento envolve um gradiente eletroquímico.¹⁶ As restantes famílias utilizam o gradiente de prótons para expulsar o substrato através de um mecanismo de antiporte. Finalmente, a família MATE consegue ainda usar o transporte membranar de Na⁺ como fonte de energia.¹⁶ Estes sistemas de efluxo podem ser responsáveis pela expulsão de uma única classe de antibióticos, ou de várias classes não relacionadas, para o exterior das células. Quando ocorre a expulsão de vários tipos não relacionados de antibióticos, as bombas em causa são denominadas de bombas de efluxo multirresistentes a fármacos (MDR).^{16,18}

A MFS é a maior família caracterizada, especialmente em bactérias Gram-positivas, sendo exemplo desta família a bomba de efluxo NorA de *S. aureus*, responsável pelo efluxo de fluoroquinolonas.²⁰ As bombas de efluxo da família RND encontram-se geralmente presentes em bactérias Gram-negativas, sendo exemplos a bomba AcrAB-TolC em *E. coli*, MtrCDE em *N. gonorrhoea* e OqxAB em *K. pneumoniae* e *Salmonella enterica*.²⁰ Os transportadores desta família são responsáveis pelo efluxo de um grande conjunto de antibióticos e outros compostos, como alguns antibióticos β-lactâmicos, quinolonas, tetraciclina e cloranfenicol.²¹

Os sistemas de efluxo podem ser produtos de um único gene, como a bomba NorA de *S. aureus*, ou de vários, como as bombas da família RND.¹⁶ Nesta família, os transportadores são constituídos por três proteínas: uma proteína de membrana interna (IMP, do inglês *inner membrane protein*), que reconhece o substrato; uma proteína de membrana externa (OMP, do inglês *outer membrane protein*), que expulsa

o substrato; e uma proteína adaptadora periplasmática (PAP, do inglês *periplasmic adapter protein*), que atua como ligação entre as outras. (figura 2).²¹ Por exemplo, no caso do sistema AcrAB-TolC de *E. coli*, este é constituído por AcrB que representa a IMP, TolC que representa a OMP, AcrA que representa a PAP.²¹ Em contraste, a bomba NorA, pertencente à família MFS, é apenas constituída por uma única cadeia peptídica.¹⁶ Os transportadores da MFS são constituídos por dois domínios que exercem a sua ação através de mudanças conformacionais consecutivas entre uma abertura para fora ou para dentro da membrana (figura 3).²²

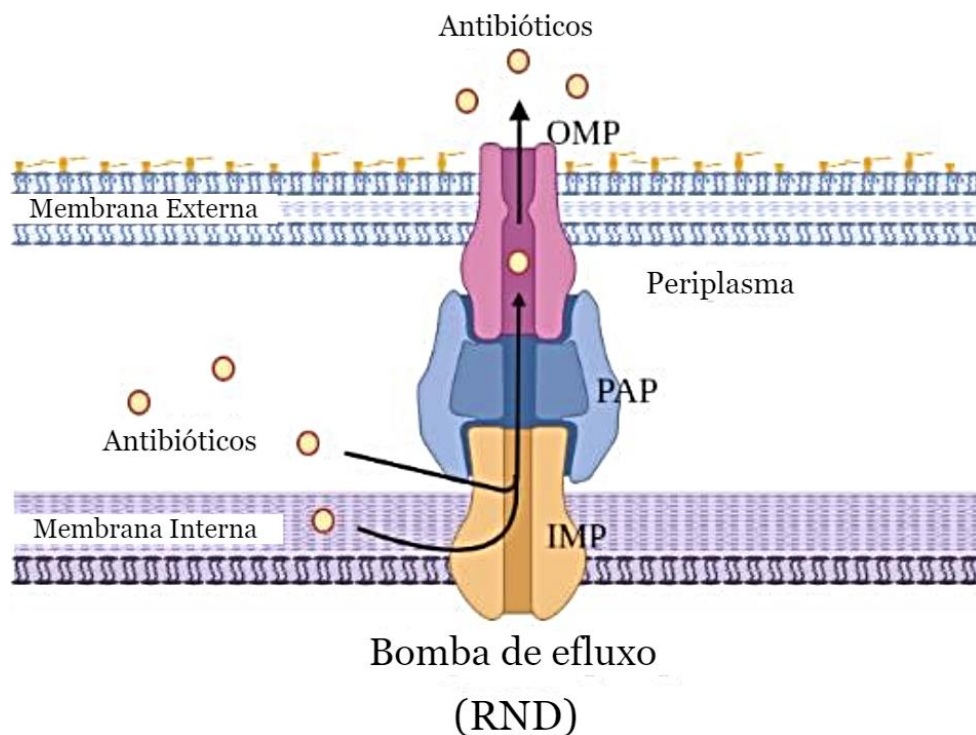


Figura 2 - Diagrama da estrutura de uma bomba de efluxo da família RND. Adaptada de ²¹

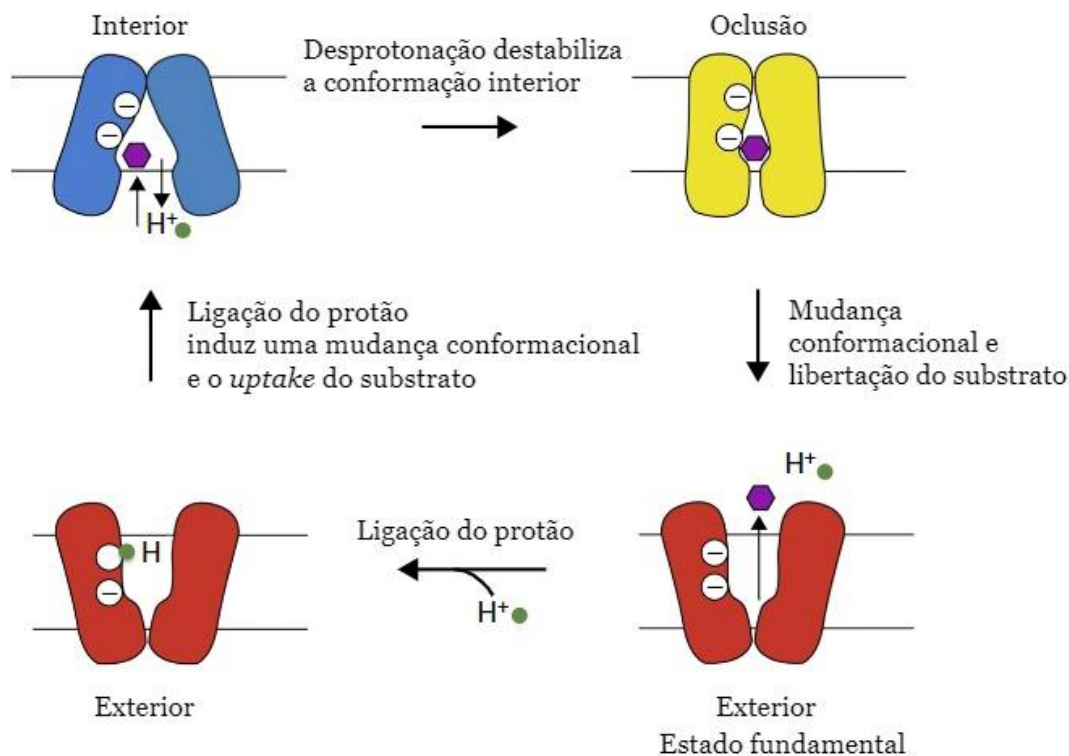


Figura 3 - Diagrama do mecanismo de efluxo dos transportadores da família MFS. Adaptada de ²²

Todas as bactérias têm, nos seus cromossomas, múltiplos genes que codificam para bombas de efluxo MDR; no entanto, alguns destes foram mobilizados para plasmídeos, os quais podem ser transferidos entre diferentes estirpes bacterianas. Este facto é de alta preocupação, uma vez que, assim, este mecanismo de resistência se pode transmitir entre bactérias patogénicas relevantes.¹⁸

A sobreexpressão das bombas de efluxo observada em bactérias multirresistentes é frequentemente causada por mutações nos reguladores da sua expressão. De facto, mutações nos genes repressores que impedem a ligação deste ao DNA levam a um aumento da transcrição dos genes que codificam para as bombas de efluxo. Para além disso, o aumento da expressão das bombas de efluxo também pode ocorrer por indução em condições em que a sua função seja necessária. Por exemplo, os genes *acrAB* de *E. coli* e *Salmonella* spp. são induzidos por bÍlis e indol, moléculas que estão presentes durante uma infeção, e a expressão da bomba *NorA* de *S. aureus* e *MtrCDE* de *N. gonorrhoeae* ocorre em resposta à limitação de ferro, que é comum no ambiente do hospedeiro. O mecanismo mais comum desta indução é a ligação de uma molécula ao repressor da transcrição dos genes que codificam para as bombas de efluxo, o que diminui a ligação do repressor ao DNA.¹⁸

Um dos mecanismos que pode levar a resistências às fluoroquinolonas e aumentar as suas CIMs são precisamente as bombas de efluxo, como por exemplo o sistema NorA de *S. aureus*. A exposição de bactérias a fluoroquinolonas pode ainda levar à seleção de microrganismos que sobreexpressam estes sistemas como por exemplo PatAB em *S. pneumoniae* e AcrAB-TolC em *Salmonella enterica* e *E. coli*.¹²

Apesar das bombas de efluxo serem responsáveis por uma baixa resistência intrínseca, a sua sobreexpressão, mutações nestas proteínas e a sua sinergia com outros processos de resistência, faz com que o efluxo de antibióticos seja um dos principais mecanismos de resistência nas bactérias. Assim sendo, a inibição das bombas de efluxo é um dos mecanismos pelos quais se pode superar o desafio das resistências bacterianas, uma vez que pode permitir aumentar a concentração de antibióticos dentro das células bacterianas, tornando estes fármacos mais eficazes.²³

1.4. Compostos inibidores de bombas de efluxo conhecidos e em estudo

Inibidores das bombas de efluxo encontram-se em estudo desde a descoberta do primeiro transportador de efluxo, a glicoproteína-P. Uma vez que as bombas de efluxo são cruciais para a resistência bacteriana aos antibióticos atuais, existem várias razões para continuar o estudo destes inibidores, tais como: a coadministração de antibióticos com inibidores de bombas de efluxo permitir restaurar a suscetibilidade aos antibacterianos e reduzir o grau de resistência a estes fármacos; aumentar a potência e o espectro dos antibióticos; e prevenir o aparecimento de estirpes mutantes com resistências.¹⁶

Vários compostos naturais e sintéticos, com uma grande diversidade estrutural, têm potencial de inibição de bombas de efluxo. Por exemplo, arilalcenilamidas (ex: piperina, um alcaloide isolado da pimenta preta; figura 4), derivados do indol (ex: reserpina; figura 4), quinolinas e quinolonas, heterociclos e outros compostos com enxofre (ex: derivados de benzotiazina e fenotiazinas; figura 4), flavonas, chalconas (exemplo na figura 4), polifenóis e terpenóides, demonstraram inibição do sistema de efluxo NorA de *S. aureus*.^{16,24} Adicionalmente, piranopiridinas (ex: MBX2319; figura 5), arilpiperazinas, hidantoínas, derivados do catecol e geraniol, derivados de indol, quinolinas e quinazolinas, peptidomiméticos (ex: PaβN; figura 5) e fenotiazinas demonstraram a capacidade de inibir o sistema de efluxo AcrAB-TolC presente em diversas estirpes de bactérias Gram-negativas, como por exemplo em *E. coli*.^{16,21} Neste contexto, vários compostos destas classes foram capazes de reduzir a CIM de diversos

antibióticos, como as fluoroquinolonas. No entanto, ainda nenhum dos inibidores de bombas de efluxo se encontra aprovado para uso clínico, devido a baixa eficácia *in vivo*, problemas farmacocinéticos e toxicidade.¹⁶

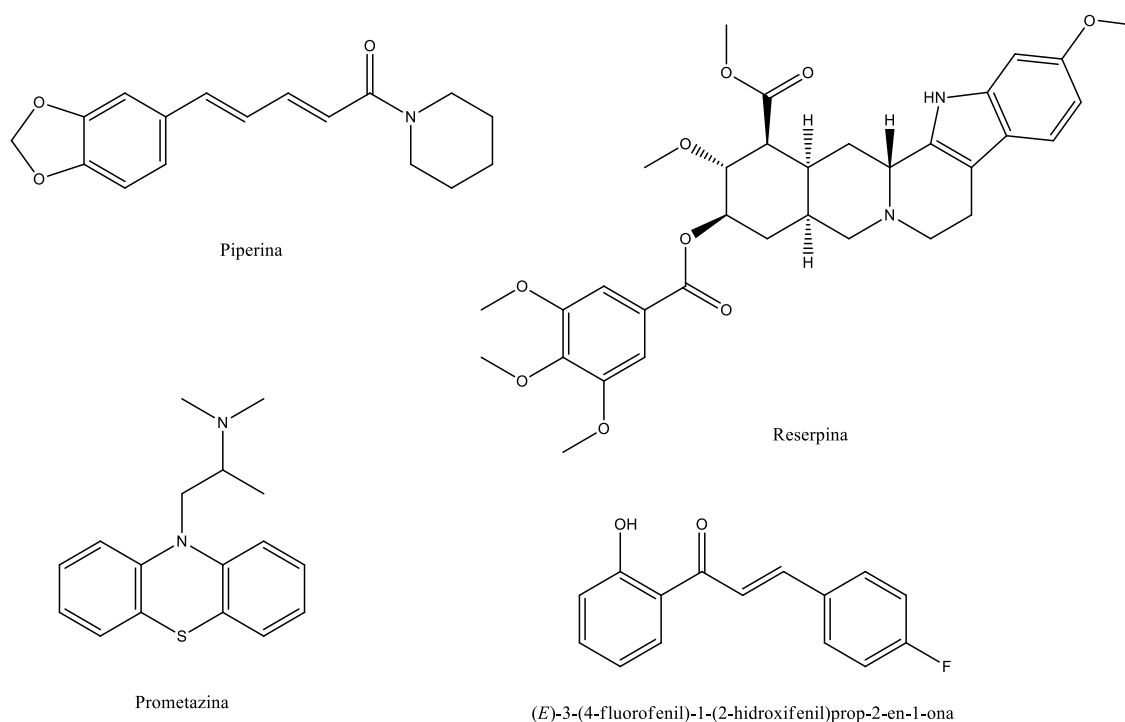


Figura 4 - Estruturas de alguns compostos com potencial como inibidores do sistema de efluxo NorA se *S. aureus*.

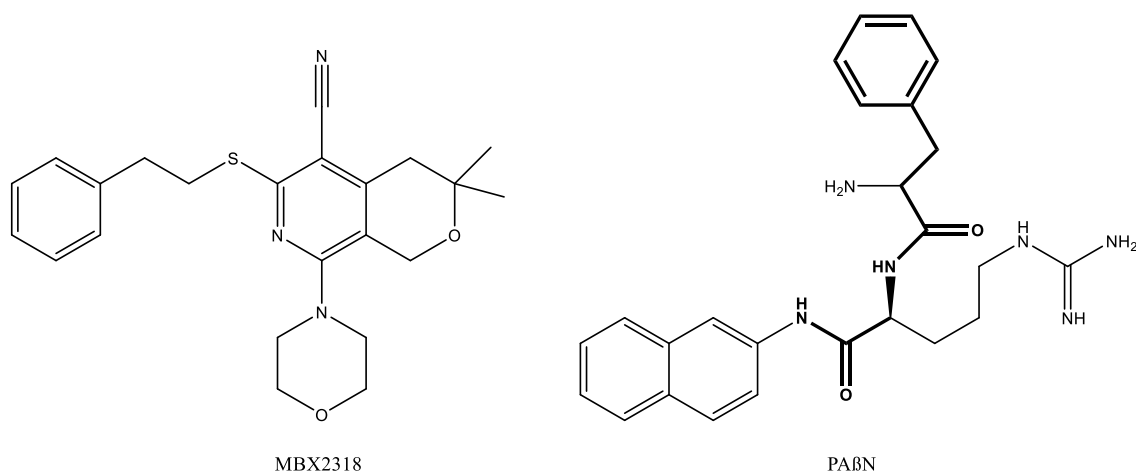


Figura 5 - Estrutura do MBX2318, uma piranopiridina capaz de inibir a bomba de efluxo AcrAB-TolC, e estrutura do PAβN, um peptidomimético capaz de inibir transportadores da família RND.²¹

Uma das estratégias utilizadas para a descoberta destes inibidores é testar fármacos já aprovados para outras indicações, uma vez que já existem dados farmacocinéticos e toxicológicos bem descritos, permitindo reduzir o custo e o tempo associados com o desenvolvimento de novos fármacos. Aplicando esta abordagem, foi evidenciado que o

antipsicótico fenotiazínico cloropromazina e o antidepressivo tricíclico amitriptilina (figura 6) têm atividade como substratos e inibidores de efluxo, nomeadamente do sistema AcrB. De facto, estes fármacos demonstraram aumentar a suscetibilidade de espécies bacterianas que sobreexpressam o sistema de efluxo AcrAB-TolC, nomeadamente *E. coli* e *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, quando coadministrados com diversos antibióticos, entre os quais cloranfenicol, tetraciclina, ciprofloxacina e ácido nalidíxico.²⁵ Para a cloropromazina e outras fenotiazinas encontra-se ainda descrito na literatura que, para além da atividade como inibidores de efluxo, estas mostraram um espectro alargado de atividade antibacteriana contra *Mycobacterium* spp., e bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.²⁶

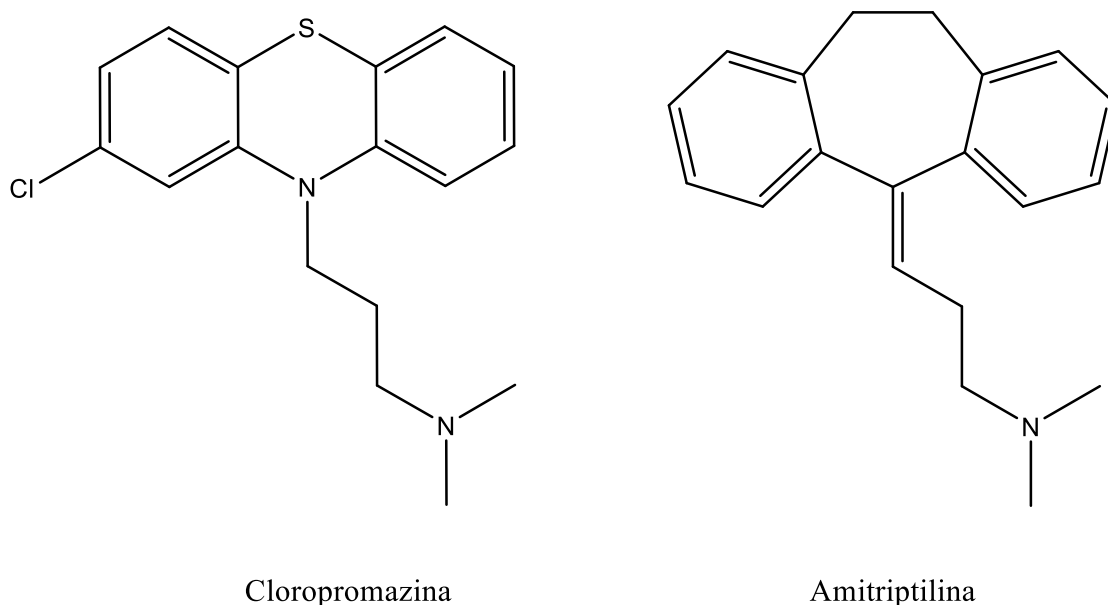
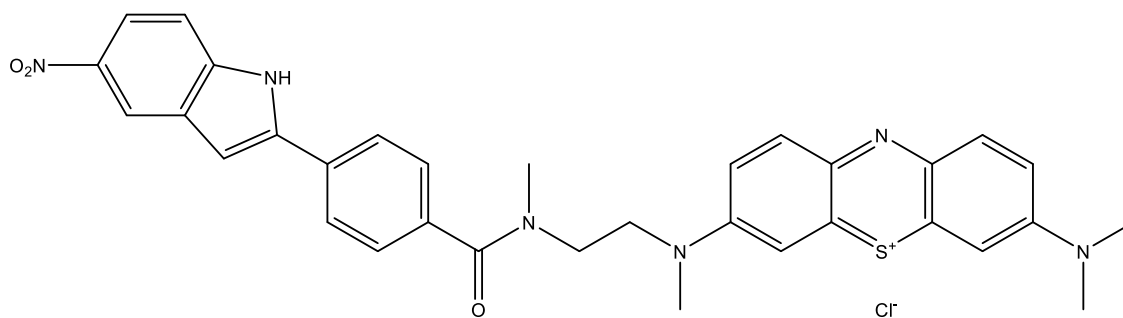


Figura 6 - Estrutura da cloropromazina e da amitriptilina

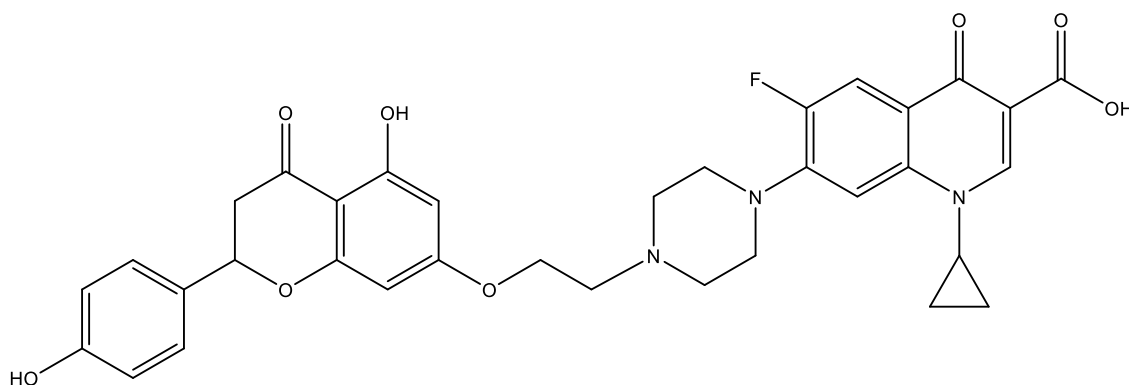
Uma estratégia mais recente para combater este tipo de resistência é através da ligação covalente de um inibidor de bombas de efluxo a um agente antibacteriano. A criação destas moléculas híbridas pode possibilitar a entrega síncrona do inibidor de efluxo e do antibacteriano no local de infeção e, assim, pode atrasar o desenvolvimento de resistências, uma vez que as bactérias têm de adquirir resistência em dois alvos independentes.²⁷ Seguindo esta estratégia, foram já desenvolvidos híbridos de azul de metileno com inibidores da bomba de efluxo NorA, como o composto INF55 (figura 7), que demonstraram uma maior atividade contra *S. aureus* do que o azul de metileno isolado.²⁸ Um híbrido de ciprofloxacina com o flavonoide naringenina (figura 8), inibidor de transportadores pertencentes à classe de transportadores ABC, demonstrou atividade significativa contra *S. aureus* resistente à meticilina, *E. coli* multirresistente e *Candida albicans* resistente à anfotericina B.²⁹⁻³¹ Híbridos de quinolonas com um

sistema de tipo tiopiranopiridina parcialmente hidrogenado (figura 9) também demonstraram boa atividade contra estirpes de *S. aureus* resistentes através da inibição do efluxo pela bomba NorA.^{16,32}



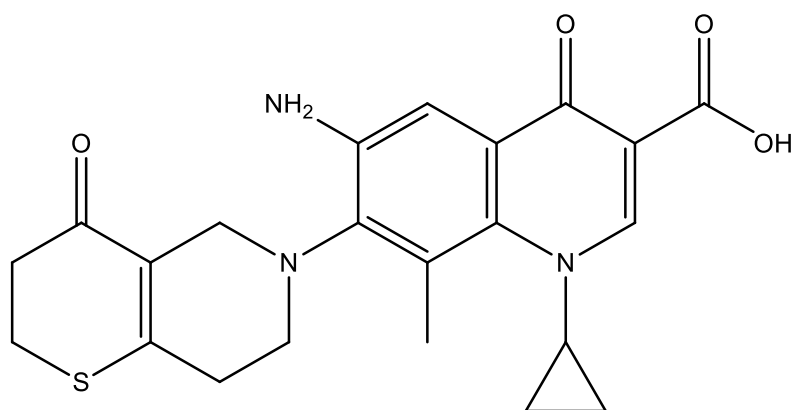
Híbrido de INF55 e azul de metileno

Figura 7 - Estrutura de um híbrido de azul de metileno com o inibidor de bombas de efluxo INF55.



Híbrido de naringenina e ciprofloxacina

Figura 8 - Estrutura de um híbrido de naringenina e ciprofloxacina.



Derivado tiopiranopiridinilquinolona

Figura 9 - Estrutura de um híbrido de uma quinolona com um sistema de tipo tiopiranopiridina.

2. Objetivo

Com base nas propriedades apresentadas pelos fármacos com anéis tricíclicos amitriptilina e cloropromazina em inibir bombas de efluxo, o presente estudo teve como objetivo geral utilizar o sistema iminodibenzilo (10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina) (figura 10), o qual faz parte da estrutura de alguns antidepressivos tricíclicos, como por exemplo da imipramina (figura 10) e sintetizar compostos híbridos deste com fluoroquinolonas, com a finalidade de diminuir as resistências bacterianas associadas ao efluxo destes antibióticos.

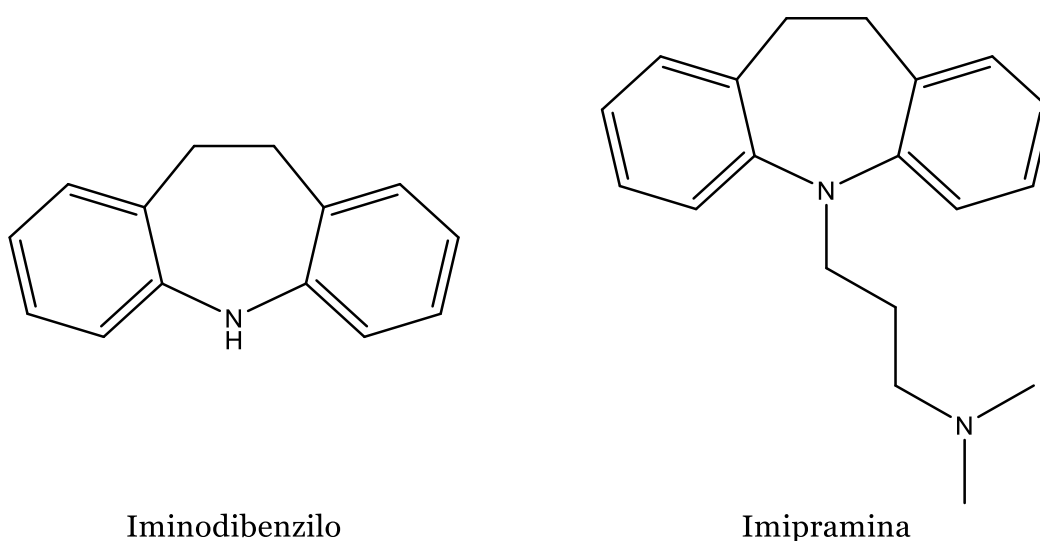


Figura 10 - Comparação da estrutura do iminodibenzilo e da imipramina.

Para cumprir o objetivo geral deste trabalho, definiram-se os objetivos específicos:

- (i) sintetizar os híbridos de iminodibenzil com fluoroquinolonas;
- (ii) caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados, através de análise espectral dos mesmos;
- (iii) avaliar *in vitro* a ação antibacteriana dos compostos sintetizados em estirpes de *S. aureus* e *E. coli* que sobreexpressam os sistemas de efluxo NorA e AcrABToIC, respectivamente, através da determinação da CIM dos compostos sintetizados pela técnica de microdiluição.

3. Materiais e métodos

3.1. Síntese Química

3.1.1. Considerações gerais

Neste trabalho foram utilizados como reagentes: iminodibenzilo (97%) adquirido à Sigma Aldrich, cloreto de cloroacetilo (98%) e cloreto de 3-cloropropanoilo (98%) adquiridos à Acros Organics, ciprofloxacina (>98,0%) adquirida à TCI (Tokyo Chemical Industry), norfloxacina (≥99,0%) adquirida à Alfa Aesar. Também foi utilizado bicarbonato de sódio (NaHCO₃) (Solvay.), sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) (99%) (Fisher Scientific), trietilamina (Et₃N) (99,5%) (Sigma Aldrich), iodeto de potássio (KI) (99,9%) (Fagron) e ácido maleico (99%) (Sigma Aldrich). E ainda diversos solventes como tolueno (José M. Vaz Pereira S.A.), diclorometano (99-100%) (Valente e Ribeiro lda.), acetona (99,7%) (José Manuel Gomes dos Santos, Lda.) etanol (99,5%) (AGA), metanol (99,9%) (Panreac), acetonitrilo (99,99%) (Fisher Scientific), acetato de etilo (Valente e Ribeiro, Lda.), *n*-hexano (José M. Vaz Pereira, S.A.), éter dietílico (Fisher Scientific) e água destilada. Os solventes foram evaporados por um evaporador rotativo BUCHI Rotavapor R-114 com o auxílio de um banho-maria BUCHI Waterbath B-480.

As reações foram acompanhadas por TLC (cromatografia em camada fina – do inglês *thin layer chromatography*), utilizando-se placas de sílica de 20x20 cm (MACHEREY-NAGEL). Estas placas foram observadas sob luz ultravioleta (UV) numa câmara escura VILBER LOURMAT, a 254nm e 365nm.

Os compostos obtidos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Protão (¹H RMN) e de Carbono 13 (¹³C RMN) num espectrómetro Bruker Avance III, a 400 MHz e 101 MHz, respetivamente, usando como solventes clorofórmio deuterado (CDCl₃) (99,8%) (Acros Organics) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) (99,90%) (Eurisotop), e por espectroscopia de infravermelhos (IV) num espectrómetro Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10. Os pontos de fusão foram obtidos pelo medidor de ponto de fusão BUCHI Melting Point B-540.

3.1.2. Acilação

Como precursores na síntese de híbridos com as fluoroquinolonas foram sintetizados dois compostos. Estas sínteses envolveram a acilação de iminodibenzilo com cloreto de cloroacetilo e com cloreto de 3-cloropropanoilo.

A síntese de ambos os derivados foi executada usando o mesmo método (figura 11), baseado em estratégias descritas na literatura³³⁻³⁵. Assim, numa solução de iminodibenzilo (1 eq) em 5mL de tolueno, em banho de gelo, foi adicionado o respectivo cloreto de acilo (3 eq), gota a gota. Posteriormente, esta mistura foi colocada a 80°C, sob agitação magnética, por cerca de 24 horas. As reações foram seguidas por TLC, usando como eluente uma mistura de acetona:diclorometano 1:19 (5%/95%), e as placas foram observadas sob luz UV, a 254nm e 365nm.

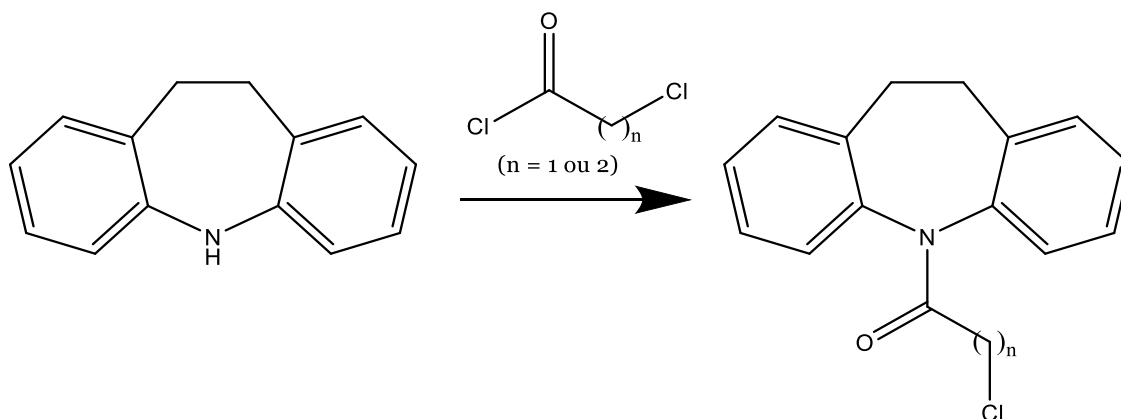


Figura 11 - Esquema da reação dos derivados acilados de iminodibenzilo

No final das reações, as misturas reacionais foram neutralizadas com a adição de uma solução de NaHCO₃ 1M e foi feita uma extração líquido-líquido com tolueno numa ampola de decantação com a mistura de tolueno/solução aquosa de NaHCO₃ 1M. Após a extração, a fase orgânica, na qual se encontravam os compostos pretendidos, foi seca com Na₂SO₄ anidro, e filtrada usando um filtro de pregas de papel. Para a purificação do produto, a solução foi evaporada sob baixa pressão até à secura com um evaporador rotativo e foi feita uma recristalização em etanol. Os produtos (figura 12) foram analisados por espectroscopia IV e ¹H RMN, confirmando-se a presença destes.^{33,34}

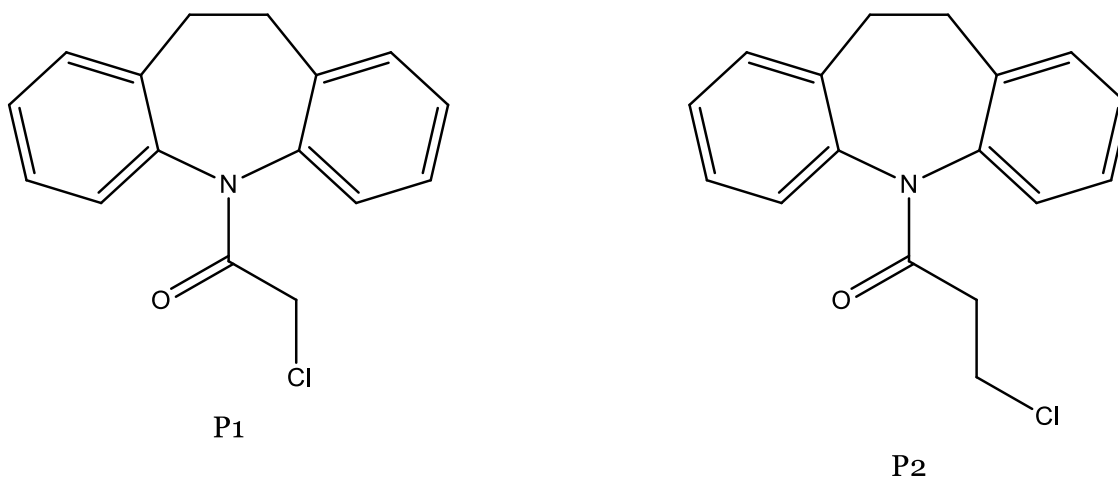


Figura 12 - Precursores sintetizados pela reação de acilação

3.1.2.1. Precursor 1

Da reação entre o iminodibenzilo e o cloreto de cloroacetilo, e posterior *work-up* e recristalização em etanol, resultou o Precursor 1 (P1), sob a forma de cristais brancos, com um rendimento de 32,2%-53,2% e ponto de fusão (p.f.) 98,7-99,7 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 6.97 (m, 8H), 3.99 (d, $J = 24.3$ Hz, 2H), 3.52 – 3.26 (m, 2H), 2.92 – 2.69 (m, 2H). IV: 2996, 2944, 2883, 1679, 1604, 1575, 1488, 1445, 1421, 1408, 1351, 1309, 1251, 1221, 1208, 1170, 1094, 984, 775, 760, 745, 709, 698, 652, 619 cm^{-1}

3.1.2.2. Precursor 2

O Precursor 2 (P2), resultante da reação entre o iminodibenzilo e o cloreto de 3-cloropropanoil, também recristalizou de etanol sob a forma de cristais brancos, obtendo-se rendimentos de 25,8%-57,2% e p.f. 105,9-107,3 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 6.99 (m, 8H), 3.80 (dt, $J = 10.5, 6.6$ Hz, 2H), 3.53 – 3.28 (m, 2H), 2.96 – 2.70 (m, 3H), 2.53 (dt, $J = 16.5, 6.9$ Hz, 1H). IV: 3053, 3032, 2961, 2934, 2908, 2893, 1668, 1603, 1490, 1456, 1445, 1429, 1393, 1380, 1308, 1294, 1275, 1255, 1222, 1209, 1167, 1097, 988, 947, 919, 904, 779, 754, 668, 647, 630 cm^{-1}

3.1.3. Hibridização

A hibridização das fluoroquinolonas com os derivados acilados de iminodibenzilo foi realizada com base no trabalho de Mohammed H et al.³⁶ Para isso, foi preparada uma mistura em 5 mL de acetonitrilo da fluoroquinolona (1 eq) com um excesso de um dos derivados (1,2 eq), e a esta foi adicionada Et_3N (4 eq), e KI (0,1 eq). Esta mistura foi

colocada sob agitação magnética a 100°C por cerca de 48 horas. Quando a reação não estava a evoluir, era adicionado mais Et₃N ou KI para tentar favorecer uma maior formação do produto.

O progresso das reações foi acompanhado por TLC, fazendo-se uma primeira eluição numa mistura de acetato de etilo:*n*-hexano 1:4 (20%/80%) e uma segunda de etanol:diclorometano 1:3 (25%/75%), tendo estas placas sido também observadas sob luz UV, a 254nm e 365nm.

Durante algumas reações, foi possível observar a formação de precipitados que eram depois filtrados, caso estivessem em grande quantidade. No final das reações, estas eram colocadas em frigorífico para a precipitação de mais produto. De modo a aumentar a pureza do produto obtido nos precipitados, após a sua filtração, realizou-se uma lavagem destes com água destilada seguida de uma com éter dietílico. Nos casos em que na TLC do produto final obtido ainda se pudesse constatar a existência de uma grande quantidade de fluoroquinolona, foram ainda realizadas lavagens com etanol nos híbridos de norfloxacin e com metanol nos híbridos de ciprofloxacina, para aumentar a pureza do híbrido.

Os híbridos sintetizados (figura 13) foram analisados por espectroscopia IV, ¹H RMN e ¹³C RMN, permitindo confirmar a presença dos compostos.

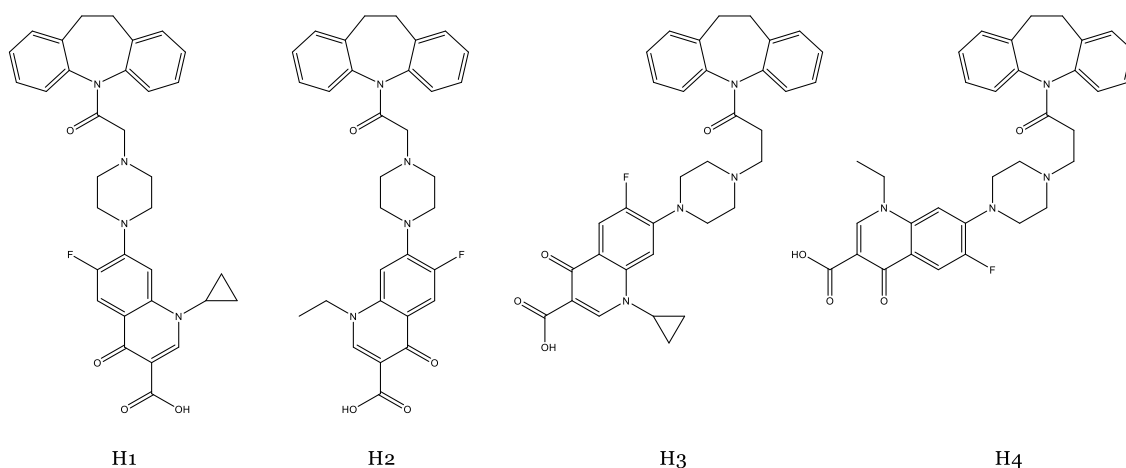


Figura 13 - Híbridos sintetizados

3.1.3.1. Híbrido 1

Da reação entre o P1 e a ciprofloxacina resultou o Híbrido 1 (H1), sendo que este precipitou na forma de um pó branco ou acastanhado, com rendimentos de 28,6% a 69,4% e ponto de decomposição (p.d.) 263,2°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.21 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.11 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.17 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 176.32 (d, $J = 2.2$ Hz), 165.91, 152.86 (d, $J = 250.1$ Hz), 147.44, 139.66, 138.86, 137.24, 134.41, 130.30, 129.72, 128.56, 128.51, 128.23, 127.21, 127.13, 127.02, 126.02, 118.96 (d, $J = 8.4$ Hz), 116.90, 111.12 (d, $J = 23.4$ Hz), 106.96, 105.74, 58.24, 51.92, 48.37, 35.41, 30.17, 29.69, 7.58. IR: 3073, 2929, 2887, 2811, 1729, 1671, 1659, 1630, 1575, 1505, 1487, 1453, 1392, 1375, 1360, 1349, 1330, 1304, 1254, 1208, 1185, 1163, 1133, 1088, 1062, 1042, 1030, 1013, 968, 943, 888, 822, 802, 781, 747, 715, 698, 663, 651, 610 cm^{-1}

3.1.3.2. Híbrido 2

O Híbrido 2 (H2) foi sintetizado através da reação entre o P1 e a norfloxacin, tendo precipitado sob a forma de um pó branco que passou a amarelo após secagem na estufa; nestas reações foram obtidos rendimentos de 60,5% a 67,6% e p.f. 168,9 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.33 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 13.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30 (q, $J = 10.3, 8.4$ Hz, 4H), 7.20 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 6H), 3.11 (s, 1H), 2.81 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 176.17 (d, $J = 2.7$ Hz), 168.51, 166.21, 152.84 (d, $J = 249.6$ Hz), 148.48, 145.40 (d, $J = 10.1$ Hz), 141.55, 140.53, 137.33, 137.25, 134.90, 130.50, 129.93, 128.70, 128.47, 127.54, 127.33, 127.14, 126.29, 119.15 (d, $J = 7.9$ Hz), 111.19 (d, $J = 23.1$ Hz), 107.07, 105.74 (d, $J = 3.2$ Hz), 59.23, 52.19, 49.48 (d, $J = 5.0$ Hz), 49.11, 30.16, 29.77, 14.39. IR: 3468, 3056, 2912, 2839, 1744, 1667, 1628, 1612, 1534, 1474, 1449, 1382, 1364, 1321, 1302, 1279, 1257, 1209, 1197, 1173, 1139, 1112, 1100, 1044, 1013, 929, 889, 805, 775, 746 cm^{-1}

3.1.3.3. Híbrido 3

A reação entre o P2 e a ciprofloxacina originou o Híbrido 3 (H3), sob a forma de um pó branco, com um rendimento de 26,0% e p.d. 318,7–320,6 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 14.94 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 19.5, 7.2$ Hz, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.21 (s, 3H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3) δ 176.33 (d, $J = 2.7$ Hz), 168.68, 165.71, 152.74 (d, $J = 249.6$ Hz), 147.92, 143.44 (d, $J =$

10.6 Hz), 140.97, 139.65, 138.86, 137.25, 134.47, 130.39, 129.99, 128.70, 128.38, 127.58, 127.36, 127.32, 126.08, 119.55 (d, J = 7.8 Hz), 111.24 (d, J = 23.1 Hz), 106.80 (d, J = 3.0 Hz), 54.51, 52.12, 51.21, 50.95, 46.29 (d, J = 4.3 Hz), 35.75, 30.18, 29.48, 28.61, 7.61. IV: 3024, 2898, 2679, 2629, 2589, 1738, 1663, 1630, 1615, 1558, 1545, 1513, 1489, 1467, 1418, 1389, 1356, 1344, 1326, 1300, 1263, 1206, 1182, 1100, 1081, 1035, 985, 946, 891, 822, 805, 784, 762, 746, 712 cm⁻¹

3.1.3.4. Híbrido 4

A síntese do Híbrido 4 (H4) ocorreu mediante a reação do P2 com norfloxacin, tendo precipitado em forma de pó branco, obtendo-se um rendimento de 61,3% e p.d. 275,2 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, CDCl₃) δ 15.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 4.64 – 4.52 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, CDCl₃) δ 176.15 (d, J = 2.4 Hz), 166.01, 152.64 (d, J = 250.0 Hz), 148.25, 141.06, 137.12, 136.94, 134.49, 130.21, 129.87, 128.38, 127.54, 127.17, 125.99, 111.39 (d, J = 22.9 Hz), 107.25, 105.83, 51.65, 48.98, 46.29 (d, J = 7.6 Hz), 42.80, 30.47, 30.15, 29.58, 14.33. IV: 3063, 2929, 2881, 2819, 1723, 1667, 1628, 1615, 1552, 1520, 1505, 1475, 1446, 1427, 1406, 1381, 1360, 1295, 1274, 1255, 1209, 1161, 1134, 1095, 1055, 1007, 954, 892, 852, 828, 805, 772, 746, 710, 664, 648, 631 cm⁻¹

3.1.4. Conversão em sal

De modo a aumentar a solubilidade dos compostos híbridos para a realização dos ensaios *in vitro*, dois dos híbridos sintetizados (H1 e H2) foram convertidos na forma de sal maleato.

Assim, para cada híbrido foi preparada uma solução de composto híbrido:ácido maleico 1:1 em 5 mL de etanol:água 1:1 e esta mistura aquecida sob agitação a 50 °C. A reação tomou-se como concluída após todo o sólido estar dissolvido, podendo-se também confirmar pela presença de apenas uma mancha com arrastamento em TLC efetuada do mesmo modo que em 3.1.3..

Após a conclusão da reação, a solução era colocada no frigorífico para a precipitação do sal. Ambos os sais foram analisados por ¹H RMN e ¹³C RMN, sendo que o sal do H2 foi também analisado por espectroscopia IV.

3.1.4.1. Sal Híbrido 1

O sal do H1 precipitou sob a forma de um pó amarelado, tendo-se obtido um rendimento de 71,5% - 88,9% na reação e p.f. 199,1-199,7 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 15.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 21.0, 9.7 Hz, 4H), 7.25 (s, 3H), 6.12 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.47 (s, 5H), 3.33 (dt, J = 16.7, 7.4 Hz, 9H), 3.14 (s, 5H), 2.86 (q, J = 11.5, 8.8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.18 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 176.36, 166.96, 165.87, 152.84 (d, J = 249.2 Hz), 148.11, 144.22 (d, J = 4.3 Hz), 140.16, 139.78, 139.12, 137.42, 134.81, 133.65, 130.63, 130.26, 129.01, 128.30, 127.70, 127.40, 126.42, 118.98 (d, J = 10.2 Hz), 111.12 (d, J = 23.3 Hz), 106.79, 106.62, 58.22, 51.68, 47.55, 35.91, 30.00, 29.63, 7.58.

3.1.4.2. Sal Híbrido 2

O sal do H2 precipitou na forma de um pó branco, sendo que o rendimento da reação foi de 60,9% - 68,78% e p.f 194,9 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 15.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.94 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.26 (s, 3H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.60 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 8H), 3.43 – 3.25 (m, 10H), 2.93 – 2.78 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 176.16 (d, J = 2.8 Hz), 167.00, 166.08, 152.70 (d, J = 249.4 Hz), 148.66, 144.36 (d, J = 9.5 Hz), 140.09, 139.73, 137.45, 137.17, 134.83, 133.76, 130.67, 130.30, 129.09, 128.28, 127.76, 127.42, 126.47, 119.63 (d, J = 7.7 Hz), 111.36 (d, J = 23.0 Hz), 107.15, 106.15 (d, J = 3.4 Hz), 57.36, 51.72, 49.10, 47.58 (d, J = 5.5 Hz), 30.01, 29.62, 14.47. IR: 3481, 3052, 2946, 2913, 2835, 1705, 1680, 1628, 1577, 1519, 1485, 1397, 1349, 1315, 1270, 1198, 1106, 1039, 999, 980, 923, 905, 865, 806, 771, 748, 712, 702, 662, 634 cm⁻¹

3.2. Avaliação da ação antibacteriana *in vitro*

A avaliação *in vitro* da ação antibacteriana foi realizada pela determinação da CIM, dos compostos precursores e dos dois sais dos híbridos sintetizados em estirpes nativas e estirpes que sobreexpressam sistemas de efluxo, *E. coli* AG100³⁷ e *S. aureus* SA1199, e *E. coli* 3-AG100 e *S. aureus* SA1199B, respectivamente. As estirpes de *S. aureus* SA1199 e *S. aureus* SA1199B foram gentilmente cedidas por Lorena Tuchscher de Hauschopp; Institute of Medical Microbiology, University Hospital of Jena. A estirpe de *E. coli* 3-AG100 foi gentilmente cedida por Winfried V. Kern, MD, Professor of Medicine and

Head of Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University Hospital, Freiburg, Germany.

Tabela 1 - Estirpes utilizadas e as suas características

Espécie bacteriana	Estirpe	Característica
<i>E. coli</i>	AG100 ³⁷	Estirpe nativa
	3-AG100	Sobreexpressa o sistema de efluxo AcrABToIC
<i>S. aureus</i>	SA1199	Estirpe nativa
	SA1199B	Sobreexpressa o sistema de efluxo NorA

3.2.1. Reagentes e meios de cultura

Como meio de cultura para as bactérias foi utilizado Mueller Hinton agar (MHA) (VWR Chemicals) e como meio para os ensaios de determinação das CIMs foi utilizado meio Muller Hinton Broth (MHB) (Liofilchem). Para preparar as suspensões das bactérias foi utilizada uma solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,85%. Para dissolver os compostos testados foi utilizado DMSO e para dissolver os antibióticos água ultrapura tipo I, obtida através do sistema de purificação Mili-Q, e uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) (Labchem).

3.2.2. Preparação das soluções de antibióticos e compostos em estudo

Para a preparação das soluções *stock* dos compostos sintetizados pesou-se entre 1 e 2 mg de cada composto e dissolveram-se em DMSO de modo a obter uma concentração de 10 mM, com exceção do sal de H1 que se preparou a 5 mM, devido a dificuldade na sua dissolução. Para as soluções *stock* de ciprofloxacina e norfloxacina foi também pesado entre 1 e 2 mg de cada e dissolveram-se em água ultrapura basificando com NaOH 1M, para facilitar a dissolução, de modo a obter uma concentração de 3 mM.

3.2.3. Determinação da CIM por microdiluição

A CIM dos compostos foi determinada recorrendo à microdiluição em placas de 96 poços com meio MHB. As soluções de trabalho foram preparadas pela diluição das soluções *stock* em meio MHB até à concentração pretendida. Preparam-se diluições sucessivas de 1:2, dos compostos e antibióticos em MHB, num intervalo de 1,5 a 200 μM , e um volume de 50 μL por poço. O inóculo foi preparado partindo de culturas das estirpes utilizadas em placas de MHA, cultivadas a 37 °C durante 24 horas. Assim, as colónias foram suspensas numa solução de NaCl a 0,85% ajustando-se a densidade ótica a 0,5 da escala de McFarland ($\sim 1 \times 10^8$ UFC/mL)³⁸. Com esta suspensão, preparou-se uma diluição em MHB de modo que a concentração final de inóculo em cada poço fosse aproximadamente 5×10^5 UFC/mL, num volume final de 100 μL por poço. Em cada placa foram realizados controlos positivos (poço com inóculo sem composto) e controlos negativos (poço apenas com meio). Os ensaios foram realizados em duplicado para cada amostra testada e as placas foram incubadas a 37 °C durante cerca de 24 horas. O ensaio foi realizado pelo menos três vezes independentes e as CIMs foram definidas através da menor concentração de compostos que levaram a ausência de crescimento a olho nu, apresentando-se como resultado o seu valor modal.

4. Resultados e discussão

4.1. Síntese química

Um resumo das condições das reações efetuadas e dos rendimentos obtidos encontram-se na seguinte tabela:

Tabela 2 - Condições reacionais utilizadas e rendimento obtido para cada reação.

Reação	Reagentes	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
P1	Iminodibenzilo (1 eq) cloreto de cloroacetilo (3 eq)	Tolueno (5 mL)	80	24	32,2-53,2
P1	Iminodibenzilo (1 eq) cloreto de 3-cloropropanoilo (3 eq)				25,8-57,2
H1	P1(1,2 eq) Ciprofloxacina (1 eq) Et ₃ N (4 eq) KI (0,1 eq)	Acetonitrilo (5 mL)	100	48	28,6-69,4
H2	P1(1,2 eq) Norfloxacina (1 eq) Et ₃ N (4 eq) KI (0,1 eq)				60,5-67,6
H3	P2(1,2 eq) Ciprofloxacina (1 eq) Et ₃ N (4 eq) KI (0,1 eq)				26,0
H4	P2(1,2 eq) Norfloxacina (1 eq) Et ₃ N (4 eq) KI (0,1 eq)				61,3
Sal H1	H1 (1eq) Ac. Maleico (1 eq)	Etanol/água 1:1 (5 mL)	50	24	71,5-88,9
Sal H2	H2 (1eq) Ac. Maleico (1 eq)				60,9-68,78

P1: Precursor 1, P2: Precursor 2, H1: Híbrido 1, H2: Híbrido 2

O primeiro passo da síntese realizada (figura 11) teve como função adicionar um elemento ao iminodibenzilo que permitisse a formação de compostos híbridos constituídos por este sistema tricíclico e fluoroquinolonas. Para atingir este objetivo, realizaram-se acilações, usando cloreto de cloroacetilo e cloreto de 3-cloropropanoilo como agentes acilantes, que têm um átomo de cloro alquílico, permitindo que, mediante uma substituição nucleofílica, este fosse posteriormente substituído pelo nitrogénio terminal do anel piperazina das fluoroquinolonas, dando origem aos antibióticos híbridos. As reações do primeiro passo sintético decorreram como descrito em 3.1.2, tendo-se obtido os produtos P1 e P2. Foram testados vários solventes para a recristalização, sendo que foi escolhido o etanol como um bom solvente para este processo, permitindo uma fácil formação de cristais. Os produtos resultantes foram caracterizados por ¹H RMN, utilizando como solvente CDCl₃, e espectroscopia IV, tendo-

se obtido espectros concordantes com os produtos pretendidos e já anteriormente descritos.^{33,34} Por exemplo, nos espectros de IV de ambos os precursores podemos observar o sinal característico do carbonilo a 1679 e 1668 cm^{-1} , no P1 e P2 (figura 14), respetivamente.

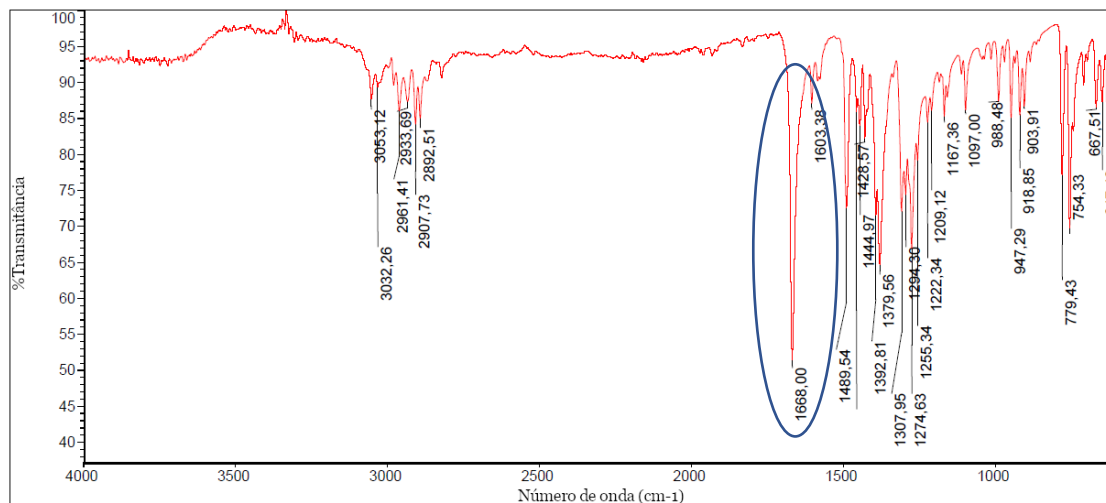


Figura 14 - Espectro de infravermelhos do P2. Encontra-se assinalado o sinal correspondente ao carbonilo.

Após a síntese dos precursores procedeu-se então à preparação dos compostos híbridos conforme descrito em 3.1.3. tendo-se obtido como produtos os compostos H1-4. Estas reações consistiram na alquilação da fluoroquinolona, ciprofloxacina ou norfloxacina, com os precursores resultantes da primeira reação. Para além dos dois reagentes, nestas reações utilizou-se Et_3N como base para neutralizar o HCl resultante da reação e KI para atuar como catalisador, uma vez que o uso deste está descrito em reações de alquilação similares.^{39,40} Neste contexto, é de referir que o átomo de iodo substitui o cloro na cadeia alquilo dos precursores, facilitando a reação de substituição nucleofílica, uma vez que o iodo é um melhor grupo abandonante. Quando a reação não estava a evoluir significativamente, foi adicionado mais KI ou Et_3N para tentar mover o equilíbrio da mesma no sentido de formação do produto. Quando ocorreu a presença de sólido presente na reação que não solubilizava fez-se filtração a quente e a solução colocada novamente em refluxo ou colocada no frigorífico para precipitar o produto, caso a razão produto/reagentes observada em TLC fosse elevada. Uma vez que normalmente o sólido resultante desta filtração tinha uma quantidade considerável de híbrido, este era sujeito aos processos de purificação descritos adiante. Também foram testados vários solventes para a purificação dos compostos híbridos por recristalização, no entanto, não se obteve sucesso com os solventes testados devido a dificuldades na solubilização dos compostos e na sua cristalização. Assim, decidiu-se manter o solvente da reação na fase de precipitação dos compostos, evaporando-se um pouco deste para facilitar a precipitação, quando necessário. No entanto, na TLC detetava-se também a presença de reagentes na maior parte dos precipitados obtidos. Assim, foram efetuadas

lavagens dos sólidos recolhidos nas filtrações, primeiramente com água destilada e depois com éter dietílico, sendo a primeira para tentar remover a fluoroquinolona e a segunda para remover o composto precursor e a água resultante da lavagem anterior. No entanto, verificou-se que nalguns casos estas lavagens não eram suficientes, continuando a detetar-se a presença de fluoroquinolonas por TLC (figura 15). Por este motivo, foram testadas lavagens com alguns solventes orgânicos, observando-se resultados favoráveis com etanol no caso dos híbridos de norfloxacina e com metanol nos híbridos de ciprofloxacina, por dissolverem uma maior quantidade de fluoroquinolonas que dos respetivos híbridos (figura 15). A necessidade da realização destes passos de purificação pode ter contribuído para o baixo rendimento observado nestas reações, tal como o facto de os produtos terem sido sintetizados em baixas quantidades.

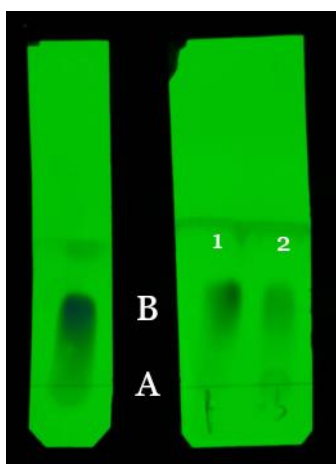


Figura 15 - Exemplo de duas TLC de lavagens sucessivas do precipitado de uma reação de híbrido de norfloxacina.

Esquerda: TLC após uma lavagem com água destilada. Direita: TLC da direita após uma lavagem com etanol. Altura A: Fluoroquinolona, Altura B: Híbrido, Zona 1: Funil com precipitado, Zona 2: Balão volumétrico com o solvente da filtração

A caracterização dos híbridos sintetizados procedeu-se através de espectroscopia IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN. Para adquirir os espectros de RMN utilizou-se DMSO- d_6 como solvente para o H2, e uma mistura de DMSO- d_6 e CDCl_3 para os compostos H1, H3 e H4, por apresentarem menor solubilidade e menor resolução dos espectros quando se usou DMSO- d_6 isolado. A análise dos espectros de RMN mostrou-se morosa devido à aparente sobreposição de picos dos compostos com picos causados pelo solvente nos espectros de ^1H RMN e também devido à baixa resolução, principalmente nos de ^{13}C RMN, devido à fraca solubilidade dos compostos nos solventes deuterados usados. No entanto, pela sua análise e comparação com os dados espectrais descritos para as fluoroquinolonas na literatura e também pela presença das bandas dos grupos funcionais adequados nos espectros IV, concluiu-se os produtos sintetizados

correspondiam aos híbridos pretendidos.⁴¹ Como exemplos de sinais que confirmam estes produtos observa-se nos espectros de ^{13}C o sinal do carbono da amina que liga a fluoroquinolona à cadeia alquila do precursor, que se apresenta entre os 59 e os 51 ppm, dependendo do híbrido (figura 16). Nos espectros de ^1H dos híbridos de ciprofloxacina, é possível identificar os dois sinais relativos aos prótons do ciclopropilo (figura 17) em torno dos 1,3 e 1,1 ppm e nos híbridos de norfloxacina o tripleto correspondente aos prótons do metilo a 1,4 ppm (figura 18). No caso dos sais é ainda possível observar no espectro de ^1H o sinal correspondente aos 2 prótons da ligação dupla do maleato por volta dos 6 ppm (figura 19).

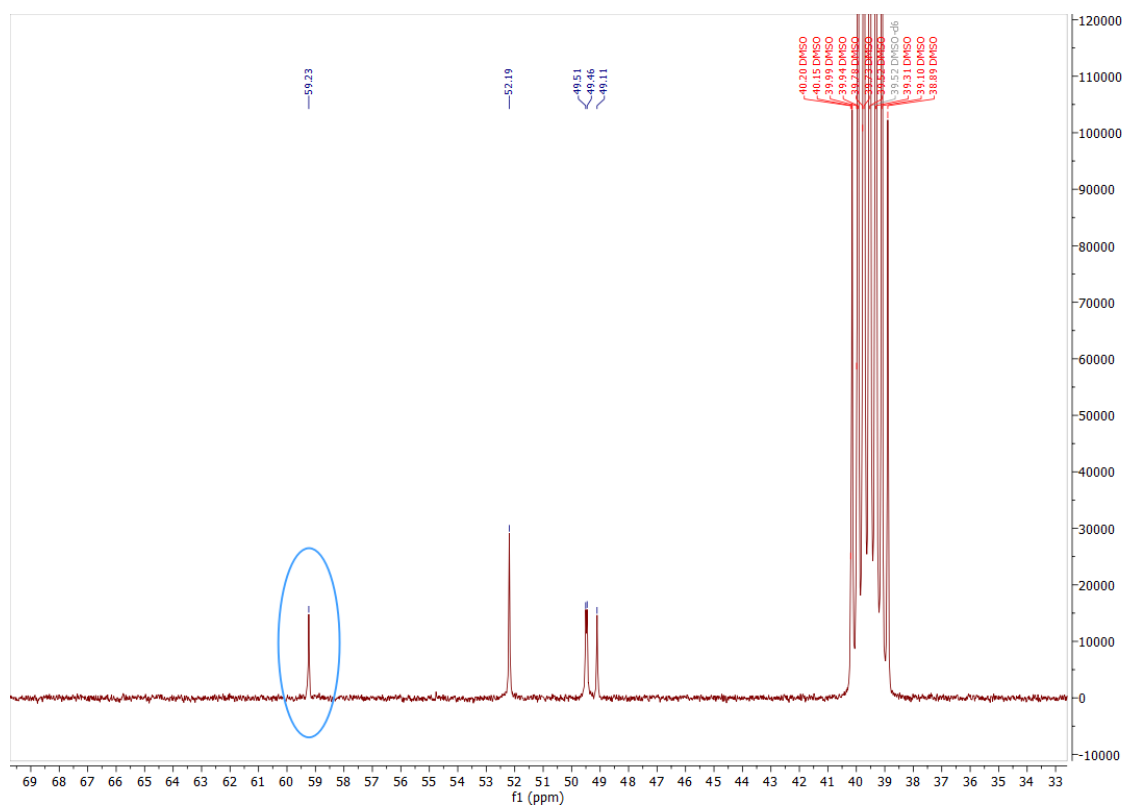


Figura 16 - Espectro de ^{13}C RMN do H2. Encontra-se assinalado o pico correspondente ao carbono da amina que liga a fluoroquinolona à cadeia alquila do precursor.

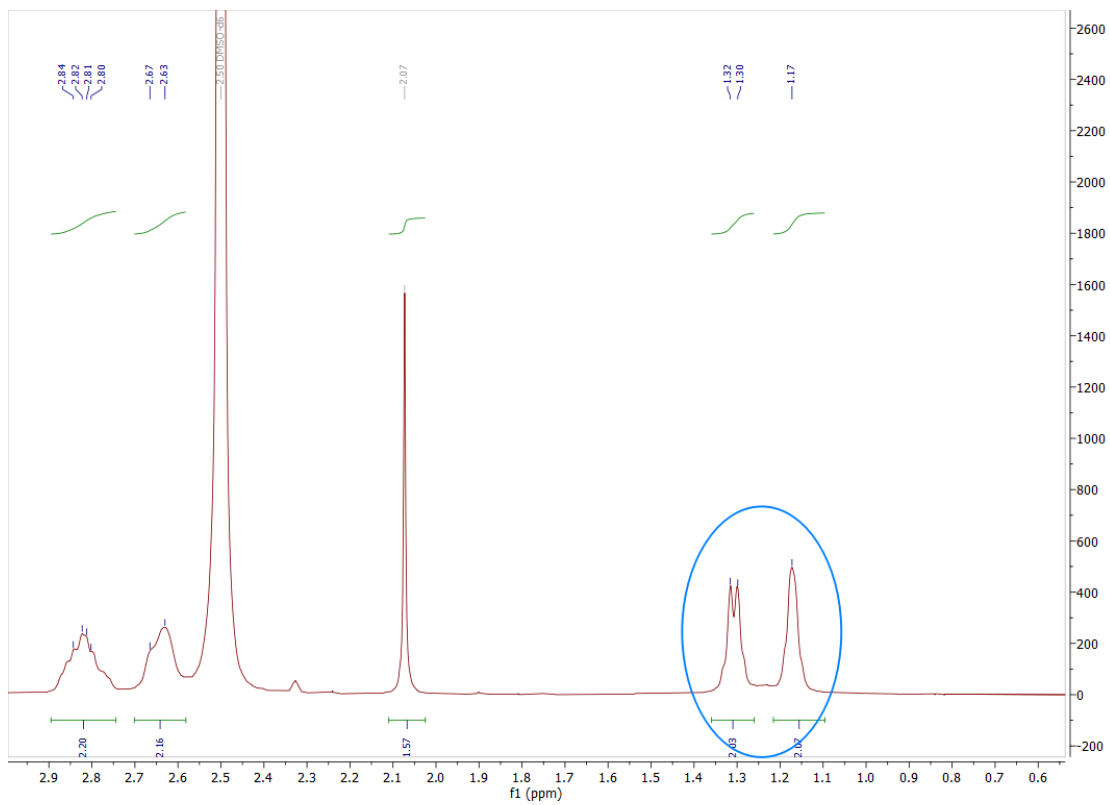


Figura 17 - Espectro de ¹H RMN do H1. Encontram-se assinalados os dois sinais relativos aos prótons do ciclopropil.

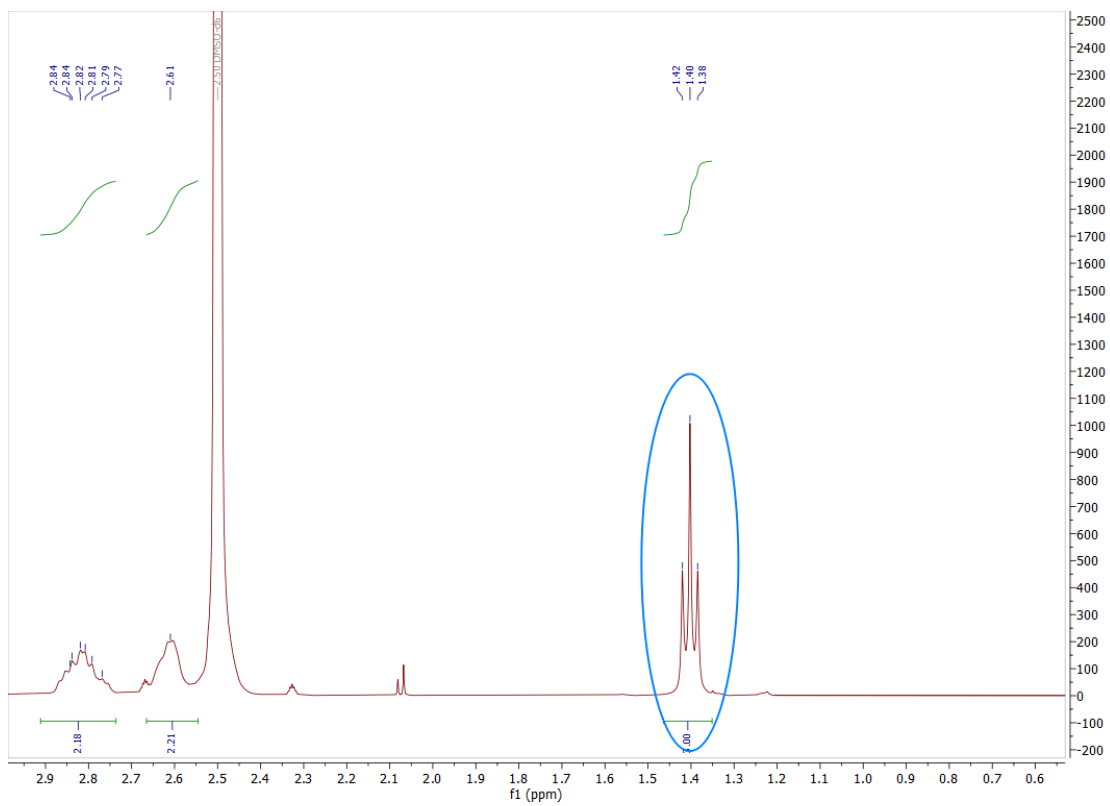


Figura 18 - Espectro de ¹H RMN do H2. Encontra-se assinalado o tripleto correspondente aos prótons do metil.

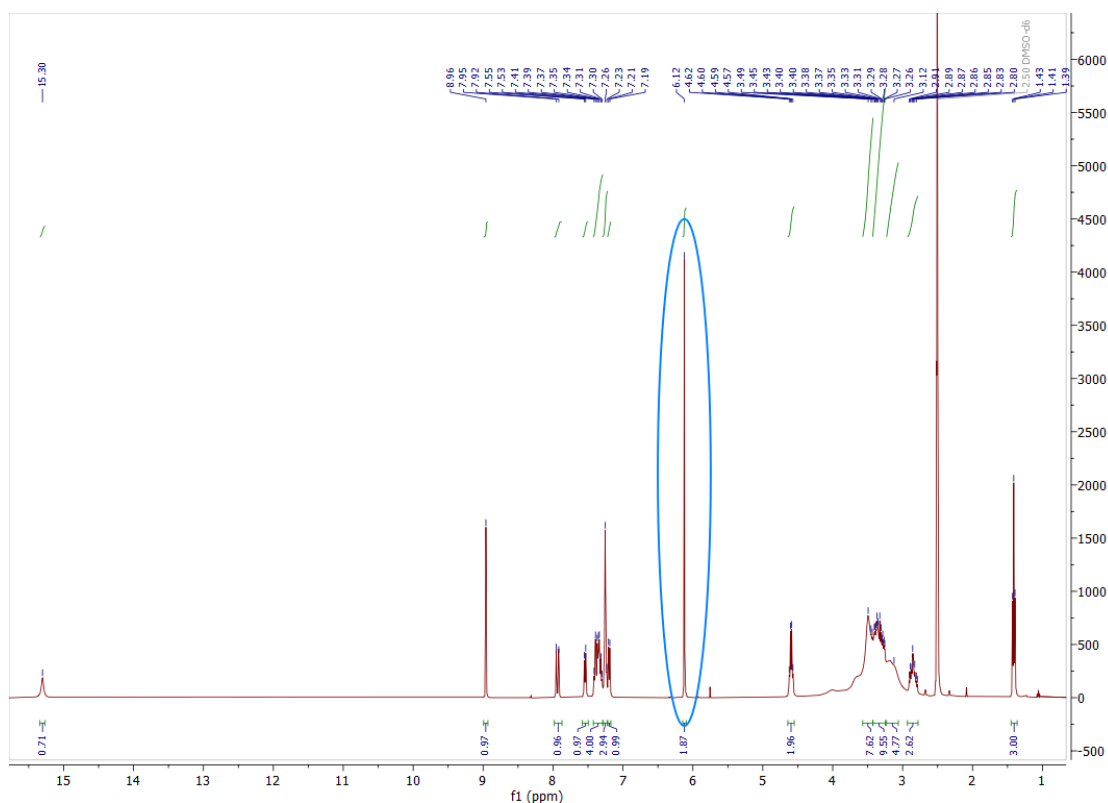


Figura 19 - Espectro ^1H do sal H2. Encontra-se assinalado o sinal correspondente aos prótons da ligação dupla do maleato.

Devido à dificuldade em se prosseguir para a avaliação *in vitro* da atividade antibacteriana devido à fraca solubilidade dos compostos híbridos sintetizados, dois deles (H1 e H2) foram escolhidos, por terem os espectros de RMN com maior resolução, e convertidos na forma de sal maleato, como descrito em 3.1.4., para aumentar a sua solubilidade. Nesta reação, o híbrido é ionizado pela protonação da amina terminal da piperazina, enquanto o ácido maleico adquire carga negativa, atuando assim como contra-íon na formação do sal maleato do híbrido. Nos casos em que o sólido presente nesta reação foi mais difícil de solubilizar, adicionou-se maior quantidade de solvente. Ambos os sais foram caracterizados por ^1H RMN e ^{13}C RMN em DMSO- d_6 , sendo que, o H2 foi também analisado por espectroscopia IV, uma vez que já tinha sido sintetizado aquando da análise dos outros compostos por este método. Através da análise dos diversos espectros, foi possível concluir a presença dos sais pretendidos.

4.2. Atividade antibacteriana

Devido à dificuldade de confirmar a pureza dos híbridos pelos espectros de RMN e visto que estes têm baixa solubilidade, havendo assim a necessidade do passo adicional de conversão em sal, foi decidido testar também a atividade antibacteriana dos precursores. Esta decisão foi tomada de modo a se manter o número planeado de

compostos a testar e pela inexistência de estudos sobre esta atividade nestes compostos específicos.

Assim, a avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* destas quatro moléculas foi realizada pelo método de microdiluição, como descrito em 3.2. nas duas estirpes de *S. aureus* (SA1199 e SA1199B – norA++) e de *E. coli* (AG100 e 3-AG100). O método de microdiluição em meio permite determinar a CIM de múltiplos compostos numa placa de 96 poços através de diluições sucessivas de 1:2 e da inoculação da bactéria a testar em cada poço. Como já referido anteriormente, a CIM considerada é a concentração correspondente ao primeiro poço no qual não se observa crescimento da bactéria a olho nu. Através dos ensaios obtiveram-se os resultados descritos na tabela 3.

Tabela 3 - Concentrações inibitórias mínimas determinadas para os diversos compostos nas diferentes estirpes utilizadas.

Estirpe	CIM (μM)					
	P1	P2	CIP	Sal H1	NOR	Sal H2
<i>S. aureus</i> SA1199	50	>200	0,78	1,56	1,56	6,25
<i>S. aureus</i> SA1199B	100	>200	25	3,125	100	12,5
<i>E. coli</i> AG100	>200	>200	0,024	6,25	0,195	100
<i>E. coli</i> 3-AG100	>200	>200	0,78	>200	3,125	>200

P1: Precursor 1, P2: Precursor 2, CIP: Ciprofloxacina, H1: Híbrido 1, NOR: Norfloxacina, H2: Híbrido 2

Em ambas as estirpes de *S. aureus* tanto o P1 como os dois sais dos híbridos testados (sal H1 e sal H2) apresentaram atividade antibacteriana. No caso do *S. aureus* SA1199 (não-resistente) ambos os sais dos híbridos apresentaram uma potência inferior à dos antibióticos correspondentes, possivelmente devido a uma maior dificuldade de permearem para o interior das células bacterianas, potencialmente associado ao seu maior tamanho. No entanto, quando testados sobre a estirpe que sobreexpressa a bomba de efluxo NorA (*S. aureus* SA1199B), os compostos híbridos foram capazes de manter a sua atividade tornando-se, neste caso, mais potentes que os antibióticos que lhes deram origem. O facto do precursor 1 inibir o crescimento de *S. aureus* implica que este não atua apenas como um inibidor de efluxo, mas também apresenta algum mecanismo que lhe confere atividade antibacteriana.

Na *E. coli* AG100, ambos os sais dos híbridos demonstraram alguma atividade, no entanto, apresentando um efeito menor que a ciprofloxacina e norfloxacina. No caso da *E. coli* 3-AG100 (que sobreexpressa AcrB) não se observou qualquer atividade dos

compostos híbridos no intervalo de concentração utilizado no ensaio. Estes resultados podem dever-se ao facto de as bactérias Gram-negativas serem intrinsecamente mais resistentes que as Gram-positivas, uma vez que os fármacos têm de atravessar primeiro a membrana externa, sendo esta uma barreira à permeabilidade. Para além disto, os canais de porinas que esta membrana possui são estreitos e por isso dificultam a permeabilidade de moléculas de maior tamanho, como os híbridos sintetizados.¹⁷⁻¹⁹

O P2 foi o único composto que não demonstrou atividade em qualquer das estirpes nos intervalos de concentração testados. Uma vez que a única diferença entre este e o P1 é o tamanho do grupo alquil é possível que o maior tamanho do P2 o impeça de exercer atividade antibacteriana.

É possível que a atividade demonstrada pelos híbridos na estirpe de *S. aureus* SA1199B seja devida à inibição das suas bombas de efluxo. Em Kumar et al.⁴² híbridos de isoniazida, entre os quais um híbrido de isoniazida e iminodibenzilo, demonstraram a capacidade de inibir o efluxo de brometo de etídio em *Bacillus Calmette-Guerin* (uma estirpe atenuada da vacina de *Mycobacterium bovis*). Também num estudo de Burgess et al.⁴³ um híbrido de cloroquina e imipramina, esta com atividade já descrita de inibição do transportador de resistência à cloroquina em *Plasmodium falciparum*, mostrou maior atividade que a cloroquina numa estirpe de *P. falciparum* resistente. Para além disto, a imipramina também demonstrou um leve efeito antibacteriano contra *S. aureus* suscetível e resistente à metilicina, o que pode explicar a atividade demonstrada pelo P1.⁴⁴

Similarmente ao ocorrido no presente trabalho, em Pieroni et al.³² híbridos de quinolonas com um sistema de tipo tiopiranopiridina (Figura 9) demonstraram fraca atividade antibacteriana numa estirpe de *E. coli* enquanto conferiram boa atividade contra estirpes de *S. aureus* nativas e resistentes, por evitarem o efluxo pela bomba NorA. Também no trabalho de Xiao et al.⁴⁵ no qual foram sintetizados vários híbridos de fluoroquinolonas com flavonoides, três deles mostraram resultados superiores à ciprofloxacina em *S. aureus* resistente à metilicina por sofrerem menor efluxo que esta levando a uma maior acumulação dentro da célula bacteriana, e apenas um destes, um híbrido de ciprofloxacina com naringenina (Figura 8), demonstrou atividade relevante em *E. coli* multirresistente.

5. Conclusão e perspectivas futuras

Considerando o papel dos sistemas de efluxo na resistência a antibióticos, pretendeu-se com este trabalho sintetizar compostos híbridos de fluoroquinolonas com o composto tricíclico iminodibenzilo, com a finalidade de aumentar a sua atividade antibacteriana em estirpes de bactérias resistentes através da inibição das suas bombas de efluxo.

A síntese química dos precursores originou os compostos pretendidos através de condições reacionais adaptadas da literatura, confirmando-se este facto por análise espectral dos compostos e comparação com o já descrito.³³⁻³⁵ A síntese dos híbridos foi também baseada na literatura, nomeadamente no trabalho de Mohammed H et al..³⁶ Uma vez que os híbridos sintetizados não se encontravam descritos, a confirmação destes foi realizada através da análise espectral dos mesmos comparado com o descrito para as fluoroquinolonas e nos sinais gerados por este tipo de moléculas.⁴¹

Os estudos da atividade antibacteriana demonstraram resultados positivos no caso da estirpe de *S. aureus* que sobreexpressa NorA (*S. aureus* SA1199B), tendo-se observado uma diminuição da CIM quando utilizados os híbridos sintetizados relativamente às fluoroquinolonas de referência, assim indiciando um potencial de inibição destes sistemas de efluxo pelos híbridos sintetizados.

Para a continuação deste trabalho seria interessante desenvolver estratégias para melhorar a recuperação e a pureza dos produtos, de modo a aumentar o rendimento e facilitar a sua caracterização. Para além disso, será também relevante sintetizar sais dos outros híbridos (H3 e H4) e determinar as suas CIMs para verificar se estes também apresentam atividade antibacteriana similar aos compostos testados. Ainda se poderia alargar o estudo a outras bactérias e também a outros compostos, variando o sistema tricíclico, a cadeia alquilo e as quinolonas, de modo a obter dados sobre a relação estrutura-atividade.

Outro aspeto importante a avaliar seria a citotoxicidade em linhas celulares humanas saudáveis para conferir a existência de toxicidade seletiva e realizar estudos de *docking* molecular para avaliar a interação entre os compostos sintetizados e as bombas de efluxo, e obter dados sobre o modo como é efetuada a ligação e afinidade das moléculas para os sistemas de fluxo, que podem ser úteis para otimizar a estrutura.

6.Referências

1. INFARMED IP. *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos - 9ª Edição.*; 2006.
2. Doron S, Gorbach SL. Bacterial Infections: Overview. *International Encyclopedia of Public Health*. Publicado em 2008:273. doi:10.1016/B978-012373960-5.00596-7
3. Cobo F. Pathogenesis of Bacterial Infections and Bacterial Persistence. In: *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Elsevier; 2022:492-497. doi:10.1016/B978-0-12-818731-9.00098-7
4. Ovung A, Bhattacharyya J. Bacterial infections: Antimicrobial mechanism of action and bacterial resistance. In: *Viral, Parasitic, Bacterial, and Fungal Infections*. Academic Press; 2023:479-487. doi:10.1016/B978-0-323-85730-7.00067-9
5. Williams LK. Microbial Infections: The Good, the Bad and the Ugly. In: *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Elsevier; 2022:336-344. doi:10.1016/B978-0-12-818731-9.00100-2
6. Sacharok A, St Geme JW. Classification of Bacteria. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier; 2023:708-710.e1. doi:10.1016/B978-0-323-75608-2.00114-2
7. Ravindran S, Jenkins J, Sencan H, et al. Classification. In: *Practical Graph Mining with R*. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996:239-262. doi:10.1201/b15352-13
8. Bravo AB, Pastor AA. *Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria - Capítulo 17 Patología Bacteriana: Optimización de La Terapia Antimicrobiana*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014.
9. INFARMED IP. Prontuário Terapêutico - INFARMED, I.P. Publicado em 2016. Acedido a Dez. 5, 2022. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/prontuario-terapeutico
10. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th Edition.*; 2018.
11. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565. doi:10.1021/BI5000564
12. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ v. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* 2014;22:438-445. doi:10.1016/j.tim.2014.04.007
13. Deibler RW, Rahmati S, Zechiedrich EL. Topoisomerase IV, alone, unknots DNA in *E. coli*. *Genes Dev.* 2001;15(6):748. doi:10.1101/GAD.872301

14. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Publicado em 2021. Acedido a Dez. 3, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
15. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian Journal of Medical Research*. 2019;149(2):129-145. doi:10.4103/ijmr.IJMR_2079_17
16. Lamut A, Peterlin Mašič L, Kikelj D, Tomašič T. Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. *Med Res Rev*. 2019;39(6):2460-2504. doi:10.1002/MED.21591
17. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem*. 2017;61(1):49-59. doi:10.1042/EBC20160063
18. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42-51. doi:10.1038/NRMICRO3380
19. Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):337-418. doi:10.1128/CMR.00117-14
20. Huang L, Wu C, Gao H, et al. Bacterial Multidrug Efflux Pumps at the Frontline of Antimicrobial Resistance: An Overview. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4). doi:10.3390/ANTIBIOTICS11040520
21. Alenazy R. Drug Efflux Pump Inhibitors: A Promising Approach to Counter Multidrug Resistance in Gram-Negative Pathogens by Targeting AcrB Protein from AcrAB-TolC Multidrug Efflux Pump from *Escherichia coli*. *Biology (Basel)*. 2022;11(9). doi:10.3390/biology11091328
22. Du D, van Veen HW, Murakami S, Pos KM, Luisi BF. Structure, mechanism and cooperation of bacterial multidrug transporters. *Curr Opin Struct Biol*. 2015;33:76-91. doi:10.1016/J.SBI.2015.07.015
23. Ashima K, Bhardwaj, Priyabrata Mohanty. Bacterial Efflux Pumps Involved in Multidrug Resistance and their Inhibitors: Rejuvenating the Antimicrobial Chemotherapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2012;7(1):73-89. doi:10.2174/157489112799829710
24. Alves Borges Leal AL, Teixeira da Silva P, Nunes da Rocha M, et al. Potentiating activity of Norfloxacin by synthetic chalcones against NorA overproducing *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2021;155. doi:10.1016/J.MICPATH.2021.104894
25. Grimsey EM, Fais C, Marshall RL, et al. Chlorpromazine and amitriptyline are substrates and inhibitors of the acrb multidrug efflux pump. *mBio*. 2020;11(3). doi:10.1128/mBio.00465-20
26. Grimsey EM, Piddock LJ v. Do phenothiazines possess antimicrobial and efflux inhibitory properties? *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(6):577-590. doi:10.1093/FEMSRE/FUZ017

27. Bremner JB, Kelso MJ. Synthesis of Berberine–Efflux Pump Inhibitor Hybrid Antibacterials. *Synth Commun.* 2010;40(23):3561. doi:10.1080/00397910903457415
28. Rineh A, Dolla NK, Ball AR, et al. Attaching the NorA Efflux Pump Inhibitor INF55 to Methylene Blue Enhances Antimicrobial Photodynamic Inactivation of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Vitro and in Vivo. *ACS Infect Dis.* 2017;3(10):756-766. doi:10.1021/ACSINFECDIS.7B00095/SUPPL_FILE/ID7B00095_SI_001.PDF
29. Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids. *Indian J Med Res.* 2019;149(2):97. doi:10.4103/IJMR.IJMR_755_18
30. Domalaon R, Idowu T, Zhanel GG, Schweizer F. Antibiotic Hybrids: the Next Generation of Agents and Adjuvants against Gram-Negative Pathogens? *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2). doi:10.1128/CMR.00077-17
31. Zhang FY, Du GJ, Zhang L, Zhang CL, Lu WL, Liang W. Naringenin enhances the anti-tumor effect of doxorubicin through selectively inhibiting the activity of multidrug resistance-associated proteins but not P-glycoprotein. *Pharm Res.* 2009;26(4):914-925. doi:10.1007/S11095-008-9793-Y
32. Pieroni M, Dimovska M, Brincat JP, et al. From 6-aminoquinolone antibacterials to 6-amino-7-thiopyranopyridinylquinolone ethyl esters as inhibitors of Staphylococcus aureus multidrug efflux pumps. *J Med Chem.* 2010;53(11):4466-4480. doi:10.1021/JM1003304
33. Marcu A, Schurigt U, Müller K, Moll H, Krauth-Siegel RL, Prinz H. Inhibitory effect of phenothiazine- and phenoxazine-derived chloroacetamides on Leishmania major growth and Trypanosoma brucei trypanothione reductase. *Eur J Med Chem.* 2016;108:436-443. doi:10.1016/J.EJMECH.2015.11.023
34. Levy O, Erez M, Varon D, Keinan E. A new class of antiarrhythmic-defibrillatory agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001;11(22):2921-2926. doi:10.1016/S0960-894X(01)00588-1
35. Tasso B, Sparatore A, Sparatore F. N-homolupinanoyl and N-(omega-lupinylthio)alkanoyl derivatives of some tricyclic systems as ligands for muscarinic M1 and M2 receptor subtypes. *Farmaco.* 2003;58(9):669-676. doi:10.1016/S0014-827X(03)00104-6
36. Mohammed HHH, Abd El-Hafeez AA, Abbas SH, Abdelhafez ESMN, Abuo-Rahma GEDA. New antiproliferative 7-(4-(N-substituted carbamoylmethyl)piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin induce cell cycle arrest at G2/M phase. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(19):4636-4646. doi:10.1016/j.bmc.2016.07.070
37. George AM, Levy SB. Amplifiable resistance to tetracycline, chloramphenicol, and other antibiotics in Escherichia coli: involvement of a non-plasmid-determined efflux of tetracycline. *J Bacteriol.* 1983;155(2):531. doi:10.1128/JB.155.2.531-540.1983

38. Tenover FC. Antibiotic Susceptibility Testing. *Encyclopedia of Microbiology*. Publicado em Jan. 1, 2009:67-77. doi:10.1016/B978-012373944-5.00239-X
39. Mastitski A, Abramov A, Kruve A, Järv J. Potassium iodide catalysis in the alkylation of protected hydrazines. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*. 2015;64:10-17. doi:10.3176/proc.2017.1.03
40. Romera JL, Cid JM, Trabanco AA. Potassium iodide catalysed monoalkylation of anilines under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett*. 2004;45(48):8797-8800. doi:10.1016/J.TETLET.2004.10.002
41. Mjos KD, Cawthray JF, Polishchuk E, Abrams MJ, Orvig C. Gallium(III) and iron(III) complexes of quinolone antimicrobials. *Dalton Transactions*. 2016;45(33):13146-13160. doi:10.1039/C6DT01315E
42. Kumar M, Singh K, Ngwane AH, et al. Reversed isoniazids: Design, synthesis and evaluation against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(4):833-844. doi:10.1016/J.BMC.2017.12.047
43. Burgess SJ, Selzer A, Kelly JX, Smilkstein MJ, Riscoe MK, Peyton DH. A Chloroquine-like Molecule Designed to Reverse Resistance in Plasmodium falciparum. *J Med Chem*. 2006;49(18):5623. doi:10.1021/JM060399N
44. Rácz B, Spengler G. Repurposing Antidepressants and Phenothiazine Antipsychotics as Efflux Pump Inhibitors in Cancer and Infectious Diseases. *Antibiotics*. 2023;12(1). doi:10.3390/ANTIBIOTICS12010137
45. Xiao ZP, Wang XD, Wang PF, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone–flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms. *Eur J Med Chem*. 2014;80:92-100. doi:10.1016/J.EJMECH.2014.04.037

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro local a que os utentes recorrem em questões de saúde sendo por isso um setor com elevada importância no sistema de saúde, integrando-se e articulando-se nos cuidados de saúde primários.¹

O farmacêutico comunitário tem assim posição privilegiada, podendo contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.² Para além disso, a farmácia comunitária é também o setor com maior visibilidade à profissão farmacêutica. Por estas razões, o estágio em farmácia comunitária é um passo com elevada importância na formação de qualquer futuro farmacêutico.

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Diamantino (FD) de 10 de fevereiro a 29 de abril de 2022, sob orientação da Farmacêutica Substituta Dr^a Natália Oliveira. Este estágio deu-me a oportunidade de acompanhar e realizar diversas tarefas desempenhadas pelos farmacêuticos comunitários, como o atendimento ao público, funcionamento do *back office* e gestão da farmácia, ações na comunidade, entre outras. Para além disso, permitiu-me aplicar na prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

2. Organização da farmácia

2.1. Farmácias Holon

A Farmácia Diamantino faz parte do grupo de farmácias Holon. As farmácias Holon estão presentes nos 18 distritos do país e é constituído por 164 farmácias. Estas partilham uma mesma imagem e apresentam um atendimento pró-ativo e personalizado, uma forte comunicação com os seus utentes, uma marca de produtos e prestam um conjunto de serviços inovadores e diferenciados.³

2.2. Recursos humanos

A FD conta com uma grande equipa constituída por sete farmacêuticos, um técnico de farmácia, uma assistente de *back office* e uma auxiliar de limpeza. O diretor técnico da farmácia é o Dr. José Diamantino e tem como farmacêutica substituta a Dr^a. Natália Oliveira. Os deveres do diretor técnico encontram-se legislados no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, estes incluem, entre outros, garantir as condições de higiene e segurança da farmácia e o estado de conservação dos medicamentos e outros produtos, assumir a responsabilidade sobre os atos farmacêuticos praticados, garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre a utilização dos medicamentos e promover o uso racional do medicamento. Na ausência ou impedimentos do diretor técnico, o seu substituto assume as suas funções.^{4,5}

2.3. Localização e caracterização da farmácia

A FD encontra-se localizada na Rua dos Três Lagares 16, na cidade do Fundão. Próximo da farmácia encontram-se escolas, um lar de idosos, o hospital, o centro de saúde e o mercado municipal levando a uma grande diversidade de utentes que frequentam a farmácia.

A segunda-feira é um dia com grande afluência de pessoas ao Fundão uma vez que se realiza o mercado municipal. Assim, neste dia da semana, a FD encontra-se aberta das 8:00 às 20:00 horas, nos restantes dias úteis está aberta das 8:30 às 20:00 horas e no sábado das 9:00 às 13:00 horas. É exceção a esta regra a semana em que a farmácia se encontra de serviço, de cinco em cinco semanas após rotação pelas restantes farmácias do município, em que se encontra aberta ininterruptamente durante 24 horas. Cumprindo assim o período de funcionamento mínimo semanal disposto pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro.^{6,7}

2.4. Espaço físico

2.4.1. Espaço externo

Tal como legislado pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, a FD tem no seu exterior inscrito o vocábulo “Farmácia” e o símbolo “cruz verde”, permitindo uma fácil identificação deste tipo de estabelecimento.^{4,5} Para além disto, dispõe ainda no seu exterior o nome do diretor

técnico, horário de funcionamento, as escalas de turnos das farmácias do município e os serviços prestados pela farmácia.

2.4.2.Espaço interior

Relativamente ao espaço interior as instalações da FD garantem a segurança, conservação e preparação dos medicamentos e a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal. Para isto a FD dispõe de sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias tal como disposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.^{4,5} Sendo que estas divisões cumprem os requisitos impostos pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, a farmácia dispõe ainda de outras divisões referidas por esta deliberação como gabinetes de atendimento para a prestação de serviços, gabinete da direção técnica, um quarto, uma área técnica de informática e ainda uma pequena área onde se encontra a documentação científica.⁸

2.4.2.1. Sala de atendimento ao público

Na área de atendimento ao público encontram-se visíveis as informações relevantes aos utentes como o nome do diretor técnico, a existência de livro de reclamações, os serviços prestados e os respetivos preços.

Esta é uma sala ampla que dispõe de cinco balcões de atendimento, sendo que dois deles têm cadeiras para ser realizado o atendimento sentado nos casos em que os utentes têm dificuldades de mobilidade e quando os atendimentos requerem mais atenção, existe também um sexto balcão do outro lado da sala perto dos produtos de cosmética que durante o período do meu estágio era utilizado para atender os utentes que realizavam testes à COVID-19. A área de atendimento também dispõe de várias cadeiras para que os utentes possam sentar-se enquanto esperam.

Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e alguns suplementos encontram-se estrategicamente localizados nos lineares atrás dos balcões para que os utentes não possam ter acesso a estes. Os restantes produtos de saúde, tais como produtos de ortopedia, puericultura, higiene oral e cosméticos encontram-se em lineares e em gôndolas com acesso livre aos utentes.

Durante o meu período de estágio houve uma reorganização dos lineares da farmácia, na qual eu participei ativamente ajudando a arrumar os produtos nas suas novas

secções definidas e atualizei a sua localização na aplicação informática utilizada pela farmácia.

2.4.2.2. Armazém e zona de receção de encomendas

Os medicamentos e produtos de saúde são armazenados em diversos locais na FD. A grande maioria dos medicamentos encontram-se armazenados num *robot*, os produtos dos lineares que estão em excesso são armazenados em armários no *back office* da farmácia, os restantes produtos estão armazenados num armário com gavetas deslizantes, que se encontra perto da zona de atendimento ao público o que permite uma maior rapidez durante o atendimento, ao lado deste armário está um frigorífico no qual se armazenam os medicamentos termolábeis e as enzimas necessárias para as medições de parâmetros biológicos. No armazém inclui-se ainda a zona de receção de encomendas posicionada perto do *robot* o que permite uma arrumação mais rápida após a receção das encomendas, ao lado da porta onde são entregues as encomendas encontra-se ainda um segundo frigorífico para armazenar as encomendas com produtos de frio enquanto estes aguardam pela sua receção. Pelos vários locais da farmácia onde se encontram medicamentos existem sondas que medem a temperatura e humidade, de modo a garantir condições adequadas à conservação dos mesmos.

2.4.2.3. Laboratório

A FD dispõe de um laboratório onde se realiza a preparação dos medicamentos manipulados e a reconstituição de medicamentos de preparações extemporâneas. No laboratório estão armazenadas as matérias-primas, bem como os materiais necessários para a preparação deste tipo de medicamentos e os registos relativos aos medicamentos manipulados aqui preparados. No laboratório também se encontra uma sonda de modo a garantir a estabilidade das matérias-primas.

2.4.2.4. Gabinetes de atendimento

Para a prestação dos serviços, a FD dispõe gabinetes de atendimento próprios para esse efeito. Devido à situação pandémica um dos gabinetes passou a ser exclusivamente utilizado para a realização de testes à COVID-19, um gabinete é utilizado para os serviços de podologia e do pé diabético, e os restantes serviços são realizados num outro gabinete com a exceção da medição de parâmetros biológicos que é realizada numa pequena área oposta aos gabinetes. A existência destes gabinetes permite que haja privacidade durante a prestação dos serviços e uma maior comodidade para os utentes.

2.5. Aplicação informática

A aplicação informática utilizada pela FD é o *Sifarma 2000*, esta encontra-se instalado em todos os computadores da farmácia e permite desempenhar várias funções como atendimentos, gestão de encomendas, gestão de produtos e a faturação/receituário. Para além disto, está equipado com informações científicas sobre as várias substâncias ativas e outros produtos de saúde e permitem a criação de fichas de utentes e a inserção de informações relativas a estes tais como alergias e patologias, estas funcionalidades têm elevada importância uma vez que permitem realizar um melhor atendimento e aconselhamento tendo em conta o utente em questão.

3. Informação e documentação científica

O fácil acesso a fontes de informação e documentação científica é de elevada importância para um farmacêutico, uma vez que permite os profissionais dar resposta a questões que surjam com o maior rigor possível e manterem os seus conhecimentos científicos atualizados uma vez que a ciência se encontra em permanente evolução.

Assim foi definido pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto que as farmácias dispõem nas suas instalações certos documentos tais como a Farmacopeia Portuguesa, Prontuário Terapêutico, Resumo das Características dos Medicamentos (RCM), Legislação Farmacêutica, e outros formulários relevantes, sendo que parte destes documentos se encontram acessíveis online no *website* do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.).^{4,9} Durante o meu estágio consultei alguns destes documentos, nomeadamente a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português enquanto fiz pesquisa sobre um medicamento manipulado e também consultei RCMs em várias ocasiões.

Para além disso, as farmácias Holon fornecem aos seus colaboradores protocolos de atendimento sobre diversas patologias. Estes fornecem um enquadramento sobre as mesmas, medidas farmacológicas e não farmacológicas e ainda questões a colocar para realizar um atendimento mais completo e indicar a opção que melhor se enquadra ao utente. Através da leitura destes protocolos consegui avivar a memória e aprofundar os meus conhecimentos sobre vários temas. Como tinha referido anteriormente, o programa *Sifarma 2000* também inclui uma grande biblioteca com informação científica bastante útil durante os atendimentos.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

O estatuto do medicamento define estes como sendo “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”, estes podem ser divididos em diversos grupos cada um com as suas legislações específicas. ¹⁰ Existem ainda os medicamentos destinados a uso veterinário que se encontram regulados por legislação específica.

Relativamente aos outros produtos de saúde estes incluem os cosméticos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos homeopáticos encontrando-se todos estes também devidamente legislados.¹¹

Em farmácia comunitária, encontram-se ainda suplementos e produtos de alimentação para grupos específicos, sendo a autoridade competente destes a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

5. Aprovisionamento e armazenamento

5.1. Aquisição e seleção de fornecedores

A aquisição é o processo pelo qual as farmácias adquirem os produtos. Isto realiza-se através de encomendas feitas a distribuidores grossistas. Estes fornecedores são selecionados com base em critérios como o preço, qualidade dos serviços e as condições que apresentam.

A FD tem como principais fornecedores a OCP Portugal e a Cooprofar Farmácia - Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, realizando também encomendas diretas aos laboratórios em certos casos. Sendo que na FD a OCP Portugal realiza duas entregas por dia e a Cooprofar uma entrega por dia.

5.1.1. Encomendas diárias

As encomendas diárias são realizadas tendo em conta o stock máximo e mínimos estabelecidos para os produtos que se encontram na farmácia. O *Sifarma 2000* gera automaticamente uma encomenda com os produtos que se encontram no ponto de encomenda, sendo que esta é então avaliada e ajustada por quem realiza a encomenda e

após as devidas alterações a encomenda é enviada eletronicamente aos fornecedores. Na FD estas encomendas são realizadas duas vezes por dia em horários definidos, sendo que durante o meu estágio pude acompanhar a realização destas encomendas.

5.1.2. Encomendas instantâneas

Muitas vezes durante os atendimentos torna-se necessário a realização de uma encomenda quando um ou mais produtos requeridos pelos utentes não se encontram disponíveis na farmácia. A este tipo de encomendas dá-se o nome de encomendas instantâneas.

O *Sifarma 2000* permite, durante o atendimento, verificar a disponibilidade de um determinado produto nos vários fornecedores da farmácia, a hora prevista de entrega e realizar a encomenda deste. Nestes casos, a encomenda fica associada a uma reserva para o utente poder levantar posteriormente. Durante os atendimentos que realizei efetuei várias vezes este tipo de encomendas.

5.1.3. Via Verde do Medicamento

A Via Verde do Medicamento é via excecional de aquisição de certos medicamentos para os quais existe evidência de constrangimento no seu acesso e que não possuem alternativas terapêuticas.^{12,13}

A encomenda dos medicamentos por esta via é efetuada com base numa prescrição médica válida. No *Sifarma 2000* quando uma prescrição com um destes medicamentos é lida, a opção de encomenda pela via verde aparece automaticamente e quando esta é realizada a encomenda do medicamento é sinalizada por um ícone específico.

Tive oportunidade de acompanhar este tipo de encomendas no meu estágio e de as realizar quando os utentes que atendi possuíam uma prescrição que incluía um destes medicamentos.

5.1.4. Consulta de disponibilidade noutras farmácias

Quando um determinado produto não está em stock na farmácia e este se encontra esgotado ou o utente tem elevada urgência em adquiri-lo pode-se recorrer à transferência do stock entre farmácias. Através do *Sifarma 2000* as farmácias Holon da Covilhã e Fundão (FD, Farmácia Covilhã, Farmácia Pedroso e Farmácia São João) conseguem aceder de forma remota ao stock umas das outras. Desse modo quando uma destas farmácias tem o produto em questão confirma-se por telefone e este é enviado

caso disponível. Caso as farmácias Holon não tenham o produto, a FD também contacta as restantes farmácias do município e caso o produto esteja disponível numa delas, o utente é encaminhado à outra farmácia. Ao longo do meu estágio realizei atendimentos nos quais tive de proceder deste modo e encaminhar o utente para outra farmácia e também atendi a pedidos de medicamentos de outras farmácias.

5.2. Receção de encomendas

Após a entrega das encomendas é necessário proceder à sua receção para se dar entrada dos produtos no stock informático da farmácia. As encomendas são entregues em contentores de plástico, os quais contêm uma folha com a identificação da farmácia, número de contentor e número total de contentores da encomenda, no interior juntamente com os produtos encontra-se a fatura/guia de remessa. Quando adequado os contentores têm a indicação que transportam produtos de frio e contém termorreguladores para garantir a conservação destes. A cada pedido de encomenda realizado no *Sifarma 2000* é atribuído um código único sendo que estes códigos se encontram depois na fatura/guia de remessa para no momento da receção se possa rececionar a encomenda certa e verificar qualquer erro nos produtos enviados. Outras informações relevantes também se encontram nestes documentos como o preço de venda a farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP) e o imposto sobre valor acrescentado (IVA).

Durante o meu estágio rececionei diversas encomendas. Para isto, após selecionar no programa as encomendas que se vão rececionar, é realizada a leitura do código de barras ou código QR, no caso dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), de cada produto, quando a leitura não é possível é introduzido o Código Nacional de Produto (CNP) manualmente. Após a leitura é verificado o prazo de validade e atualizado no sistema caso necessário e é inserido o PVF de cada produto. O preço final que aparece no *Sifarma 2000* é comparado com o que se encontra na fatura para garantir que a receção foi bem realizada. No final os produtos que necessitem são etiquetados com o preço para serem expostos nos lineares.

5.3. Devoluções

Os produtos podem ser devolvidos por várias razões, por exemplo, fim de prazo de validade próximo, produto não encomendado, quantidade enviada superior à encomendada, produto retirado do mercado, pedido de recolha por parte do INFARMED ou do titular de AIM (autorização de introdução no mercado).

Para se proceder à devolução é criada uma nota de devolução, através do *Sifarma 2000*, na qual se indica a identificação do fornecedor, o produto em questão, o número da fatura original, o preço faturado e o motivo da devolução.

Caso a devolução do produto seja aceite esta pode ser regularizada com uma nota de crédito, ou seja, o valor do produto é devolvido à farmácia ou com a substituição do produto.

5.4. Armazenamento

Na FD os medicamentos e outros produtos de saúde encontram-se armazenados pelo princípio FEFO (*first-expire, first-out*), isto é, os produtos que tenham o menor prazo de validade são armazenados à frente para escoar primeiro esses produtos. Nos diversos armários da farmácia os produtos estão armazenados por secção dependendo do tipo de produto e por ordem alfabética. Os lineares também se encontram-se divididos por várias secções por exemplo trato digestivo, gripes e constipações, cosméticos e produtos de ortopedia. No caso do *robot* este arruma os medicamentos de forma automática, quando se inserem os medicamentos no *robot* é lido o CNP ou Código QR e inserido o prazo de validade para que no momento da dispensa o *robot* envie o medicamento mais próximo de expirar.

5.4.1. Controlo dos prazos de validade

De 3 em 3 meses na FD são emitidas listagens no *Sifarma 2000* e no *robot* de todos os medicamentos e produtos de saúde contemplados no stock informático cujo prazo de validade termina nos próximos meses. Através destas listagens é conferido o stock físico de todos estes produtos e verificado o prazo de validade, as discrepâncias que haja entre o stock informático e o stock físico são posteriormente corrigidas. Estes produtos são então colocados numa zona à parte fora do alcance dos utentes de modo a dar prioridade ao escoamento destes produtos. Caso o produto não consiga ser escoado procede-se à sua devolução ao respetivo fornecedor.

5.4.2. Controlo de temperatura e humidade

As Boas Práticas de Farmácia Comunitária referem que devem ser criados procedimentos que garantam a observação das condições de conservação dos medicamentos. Assim como já tinha referido na FD encontram-se diversas sondas, denominadas de termohigrómetros, que recolhem a temperatura e humidade na zona em que estão colocados. Estes encontram-se em todas as zonas em que é necessária

garantir a boa conservação dos medicamentos, tal como os frigoríficos, laboratório, *robot* e armazém. Com estes equipamentos torna-se possível verificar a qualquer hora do dia se existem variações nas condições estipuladas para a conservação dos diversos tipos de medicamentos.

6. Atendimento e dispensa de medicamentos de uso humano

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos são classificados como MSRM quando possam constituir um risco para a saúde do doente, quando usados para o fim a que se destinam sem vigilância médica ou quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam, quando contêm substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar ou quando se destinem a ser administrados por via parentérica.¹⁰

Os MSRM podem ser ainda classificados em medicamentos de receita médica renovável, receita médica especial e receita médica restrita. Os medicamentos de receita médica renovável, são medicamentos que se destinam a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados, podendo ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica. Os medicamentos de receita médica especial são assim classificados se contêm uma substância classificada com estupefaciente ou psicotrópico ou se podem dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais. Finalmente, os medicamentos sujeitos a receita médica restrita destinam-se a uso exclusivo hospitalar, a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados, ou a pacientes de ambulatório se for suscetível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição por um especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento.¹⁰

Uma prescrição de medicamentos tem de incluir obrigatoriamente a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. Pode ainda incluir uma denominação comercial, por marca ou indicação do nome do titular de AIM e justificações técnicas que impedem a substituição do medicamento prescrito com denominação comercial caso este tenha margem ou índice terapêutico estreito, haja suspeita de e intolerância ou reação

adversa a um medicamento com a mesma substância ativa reportada ao INFARMED, ou este seja destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.^{10,14}

A prescrição de medicamentos é feita por via eletrónica, sendo que excepcionalmente pode realizar-se por via manual nas situações definidas pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, sendo elas falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. Assim sendo, as receitas encontram-se divididas em eletrónicas e manuais, sendo que estas primeiras podem ser materializadas ou desmaterializadas.¹⁵

A receita eletrónica desmaterializada trata-se de uma “receita sem papel, acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico e que inclui atributos que comprovam a sua autoria e integridade”.¹⁵ Os códigos desta receita podem ser enviados por SMS para o telemóvel do utente, acedidos através da aplicação SNS 24 ou ser impressa uma guia de tratamento que inclui estes códigos. Para este tipo de receitas serem válidas têm de incluir o número da receita, local de prescrição, identificação do médico prescritor, nome e número de utente, a entidade financeira responsável e o número de beneficiário.¹⁵ As receitas eletrónicas materializadas resultam da “impressão da receita médica resultante da prescrição efetuada por meios eletrónicos” para além do disposto anteriormente estas incluem a data de prescrição e a assinatura autógrafa do prescritor.¹⁵

As prescrições manuais são realizadas manualmente num documento pré-impresso. Para estas serem válidas incluem o disposto para as receitas anteriores com a adição da vinheta identificativa do médico prescritor, e se aplicável do local de prescrição, e a identificação da exceção que levou à prescrição deste tipo de receita.¹⁵ As receitas manuais não podem conter rasuras, caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis.¹⁶

No caso de receita materializada ou por via manual, estas podem ter prescrito até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, não ultrapassando o limite de duas embalagens por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens, exceto no caso de medicamentos unidose, em que as quatro embalagens podem ser do mesmo medicamento.¹⁵ Este tipo de receitas é válido por 30 dias.¹⁵

Durante o meu estágio realizei vários atendimentos com dispensa de produtos indicados em receitas médicas. O atendimento inicia-se com a questão de para quem é a receita médica, ou seja, se é para o utente que a vem levantar ou se é para outra

pessoa, posteriormente verifica-se se o doente já tem ficha criada na farmácia e caso tenha e seja um medicamento habitual, através do histórico verificamos de que laboratório o doente costuma tomar de modo a dispensar aquele a que está habituado. Caso seja uma receita eletrónica, são inseridos os códigos da receita e aparece automaticamente no programa os medicamentos constantes nesta, no caso das receitas manuais é necessário pesquisar manualmente na base de dados do programa os medicamentos prescritos e escolher o plano de participação da receita.

No momento da dispensa o utente é lembrado sobre o modo de tomar o medicamento e cola-se na embalagem uma etiqueta emitida pelo *Sifarma 2000* na qual consta o nome do doente que toma o medicamento e a sua posologia, sendo que no caso de o doente não saber ler também pode ser impressa uma etiqueta com pictogramas. Estas etiquetas permitem não só o doente recordar a forma correta de tomar os medicamentos como também permite que qualquer pessoa possa identificar o regime terapêutico do doente, o que pode ter grande importância numa situação de urgência.

No caso de o doente não ter ficha na farmácia questiona-se se gostaria de a criar, explicando-se os eventuais benefícios que esta pode trazer. Caso o utente decida criar a ficha, esta deve ficar o mais completa possível inserindo informações como patologias e alergias do doente. Após a criação da ficha o utente assina um documento para proteção de dados emitido pelo *Sifarma 2000*.

Quando não se tem acesso ao histórico da medicação habitual do doente, ou quando se trata de medicação nova ou de urgência questiona-se ao utente qual o laboratório que deseja, uma vez que o farmacêutico tem de informar o utente sobre o medicamento comercializado que seja similar ao prescrito e apresente o preço mais baixo e do seu direito de opção na escolha do medicamento, sendo que as farmácias devem ter disponível, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo.¹⁶ No caso de o utente não optar pelo medicamento com custo mais baixo este tem de fornecer o código de opção da receita para se poder proceder à dispensa.

Durante a dispensa é também importante confirmar se os medicamentos, as posologias e as doses estão adequadas ao doente tendo em conta a sua idade, eventuais contraindicações e parâmetros como o peso, importante especialmente nas doses de xaropes para crianças, e confirmar com o utente que a informação dita pelo médico prescriptor é a mesma que está escrita na receita, de modo a garantir que não houve erros de transcrição. O *Sifarma 2000* também avisa caso haja interações entre os

medicamentos constantes na recita ou com outros medicamentos já levados pelo utente, não deixando prosseguir sem uma justificação. Nestes casos é bastante importante questionar o utente de modo a perceber se foi avisado de alguma interação ou se ainda toma ambos os medicamentos que possam interagir, de modo a perceber se o médico prescriptor está ciente da interação ou não. Em caso de qualquer dúvida permanecer o prescriptor é contactado e exposta a situação.

É de referir ainda que ao utente, apenas podem ser dispensadas, por mês no máximo 2 embalagens de medicamentos similares ou 4 embalagens de medicamentos similares, em dose unitária, no entanto podem ser dispensadas mais com uma justificação admissível sendo estas quantidade de embalagens para cumprir posologia é superior ao limite, extravio, perda ou roubo de medicamentos, dificuldade de deslocação à farmácia e ausência prolongada do país.¹⁶ No final do atendimento caso se trate de uma receita eletrónica materializada ou uma receita manual é impresso no verso um documento de faturação sendo este assinado pelo utente. O farmacêutico que procedeu à dispensa carimba e assina também o verso da receita.

6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

As substâncias que se incluem na classificação de estupefacientes e psicotrópicos estão descritas e legisladas pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e as suas subsequentes alterações.¹⁷ A prescrição de medicamentos cujas substâncias ativas se encontrem nas tabelas anexas ao decreto-lei referido não pode constar numa receita materializada ou por via manual, onde sejam prescritos outros medicamentos ou produtos de saúde.¹⁵

No ato da dispensa destes medicamentos é procedido ao registo informático várias informações, como identidade do doente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, número de documento de identificação, identificação da prescrição através do número de prescrição, identificação da farmácia, identificação do medicamento, data de dispensa.¹⁵ Durante a seleção de um destes medicamentos na receita o *Sifarma 2000* abre automaticamente uma janela em que pede os dados do doente e de quem levanta a medicação permitindo inserir diretamente os dados de uma ficha já existente. No final do atendimento é impresso automaticamente um documento de psicotrópico com os dados da dispensa que é assinado pelo utente e arquivado na farmácia.

6.3. Regimes de participação

A maior parte dos MSRM são comparticipados através de um regime geral e de um regime especial, que se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes.¹⁶

No regime geral do Serviço Nacional de Saúde (SNS), o estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com o seu escalão, consoante a classificação farmacoterapêutica, escalão A – 90%, B – 69%, C – 37% e D – 15%.¹⁶ O regime de participação especial mais frequente nos atendimentos que realizei na farmácia foram os do SNS Pensionistas, assinalado com a sigla “R” na receita junto aos dados do doente, neste regime é feita uma participação adicional de 5% no escalão A e 15% nos restantes.^{15,16} Devido à proximidade à Covilhã, também se encontra com regularidade utentes que usufruem do regime aplicável aos pensionistas que tenham descontado para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios sendo que este define a participação a 100% do PVP dos medicamentos comparticipados.¹⁸ Nos regimes especiais também se incluem participações feitas no preço de medicamentos utilizados no tratamento de determinadas patologias sendo que nestes casos, deve constar na receita a sigla “O” junto dos dados do utente, sendo ainda obrigatória, no campo do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime.^{15,16} Alguns medicamentos manipulados são também comparticipados em 30% do seu preço e também podem ser comparticipados outros produtos como tiras de glicémia para diabéticos e dispositivos médicos para doentes ostomizados.¹⁶

Existem ainda subsistemas de participação com os quais contactei como é o caso dos CTT, SAMS e Caixa Geral de Depósitos. Para se utilizar estes subsistemas é escolhido no *Sifarma 2000* o respetivo plano e é lido o cartão de beneficiário do utente. No caso das receitas materializadas e manuais é feita uma fotocópia da receita original e no verso desta é impresso o cartão de beneficiário do utente. Esta é enviada ao subsistema respetivo enquanto a receita original é enviada ao organismo de participação principal. Nas receitas eletrónicas desmaterializadas este processo é substituído por um talão emitido no final do atendimento que é assinado pelo utente.

6.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM são medicamentos que não preenchem qualquer das condições que constem na definição dos MSRM. Apesar destes medicamentos poderem ser prescritos

por um médico, diferem-se por poderem ser adquiridos sem necessidade de uma receita médica para o objetivo de automedicação.

A automedicação é definida pelo Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho como “a utilização MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”.¹⁹ No entanto a automedicação deve de estar limitada a situações clínicas bem definidas e de acordo com as especificações dos medicamentos. Para este efeito, no mesmo despacho, encontra-se uma lista das situações passíveis de automedicação, como por exemplo diarreia, tosse, cefaleias e dores.¹⁹

Dentro desta categoria incluem-se ainda aos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Estes medicamentos, devido ao seu perfil de segurança ou às suas indicações terapêuticas, apenas podem ser dispensados em farmácias segundo um protocolo de dispensa específico para cada medicamento, no qual estão indicadas as condições em que estes podem ser utilizados sem receita médica. São exemplos dos MNSRM-EF o ibuprofeno 400mg, desloratadina 5mg, hidrocortisona para uso externo e ácido fusídico.^{20,21}

Muitos dos utentes que se dirigem à farmácia têm o objetivo de automedicação, levando já em mente o medicamento pretendido ou não. Quando o utente expõe o seu problema, o farmacêutico deve fazer todas as questões pertinentes de modo a perceber se o problema do utente é passível de automedicação ou se o utente deve ser referenciado para outro profissional de saúde. Após esta etapa, é escolhido o medicamento que melhor se adequa à situação tendo sempre em conta as contraindicações e alergias que o utente possa ter ao medicamento, por exemplo os xaropes com açúcar no caso de diabéticos, e também eventuais interações que possam existir entre a medicação habitual do utente. Quando o utente já tem um medicamento em mente torna-se necessário avaliar se esse é o mais adequado para a situação em causa, e caso não o seja, informar o utente e aconselhar a escolher a opção mais indicada, de forma a promover o uso correto dos medicamentos. Esta é uma situação que ocorre com alguma frequência tendo acontecido nalguns dos atendimentos que realizei, por exemplo utentes que requisitam um determinado medicamento que é sujeito a receita médica, sem ter a mesma na sua posse, ou ainda casos em que os doentes solicitam medicamentos específicos, embora não sejam o mais adequado tendo em conta a situação em causa. Para além da dispensa, o farmacêutico também

aconselha medidas não farmacológicas que possam contribuir no tratamento do problema do utente.

6.5. Dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares

De modo a assegurar a dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar em regime de ambulatório realizada pelas farmácias hospitalares durante a pandemia COVID-19, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares adotaram uma série de medidas entre as quais a disponibilização de serviços de dispensa em proximidade destes medicamentos em farmácias comunitárias.²²

A FD aderiu a este sistema e realiza a dispensa destes medicamentos para alguns utentes. Quando o medicamento é entregue à farmácia são verificadas as suas condições de transporte assim como a existência de um Guia Farmacoterapêutico. Durante o circuito destes medicamentos na farmácia é preenchido e assinado um impresso pelo pessoal da farmácia e pelo doente no momento da dispensa. No ato da dispensa é aberto um portal na internet no qual se preenchem um conjunto de dados sobre a mesma.

7. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem como objetivo melhorar a segurança dos medicamentos através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos. Para isto foi criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância que é coordenado, por dez Unidades Regionais de Farmacovigilância sendo que a região de Castelo Branco é abrangida pela Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior. Estas unidades de farmacovigilância avaliam as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas nas áreas geográficas que abrangem.²³

As RAM podem ser notificadas através do Portal RAM disponível no site do INFARMED, estas podem ser notificadas tanto por utentes como por profissionais de saúde. Os profissionais de saúde devem notificar o mais cedo possível as RAMs graves ou inesperadas de que tenham conhecimento como refere o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.¹⁰

No contexto da farmácia comunitária a farmacovigilância tem elevada importância uma vez que é neste estabelecimento que os utentes adquirem os medicamentos e é dos primeiros locais onde procuram aconselhamento sobre problemas de saúde o que

confere aos farmacêuticos uma posição privilegiada para encontrar e notificar suspeitas de RAMs.

8. Medicamentos manipulados

A prescrição e preparação de medicamento manipulados encontra-se regulada pelo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Este define os medicamentos manipulados como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, sendo que uma fórmula magistral é um medicamento preparado segundo uma receita médica que especifica do doente e um preparado oficial é um medicamento preparado segundo as instruções de uma farmacopeia ou de um formulário.²⁴

A preparação de medicamentos manipulados apenas pode ser realizada pelo diretor-técnico ou sob a sua supervisão.²⁵ Antes de aceitar a preparação de um destes medicamentos, o farmacêutico verifica a prescrição conferindo se são respeitadas as dosagens das substâncias ativas para a indicação pretendida tendo em conta as condições metabólicas do utente e se não existem incompatibilidades nem interações entre os diversos componentes. Para cada medicamento é elaborada uma ficha de preparação (Anexo 1) na qual consta todo o processo de manipulação sendo cada passo rubricado. A ficha de preparação é especialmente importante porque permite reconstituir todo o processo.²⁶

Quando a preparação é concluída, é realizado um controlo de qualidade de acordo com o descrito na Farmacopeia Portuguesa. No mínimo são avaliadas as características organolépticas e outros ensaios não destrutivos que sejam necessários. É também definido um prazo de validade de acordo com as matérias-primas utilizadas e um número de lote para garantir a rastreabilidade.²⁶ Estas informações bem como a identificação, dosagem, posologia e condições de conservação do medicamento encontram-se num rótulo (Anexo 2) que é colocado no medicamento tal como a identificação do doente e da farmácia. Como nem todas as preparações se encontram descritas em locais de acesso comum, quando surge alguma receita cuja preparação é desconhecida, o farmacêutico pode contactar o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI) que cede informação acerca da mesma.

Na FD concentra-se a preparação de todos os medicamentos manipulados que sejam solicitados nas farmácias Holon da Covilhã e Fundão. Assim, durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir e auxiliar na preparação de diversos medicamentos

manipulados nomeadamente, creme de permetrina, solução de ácido acético, solução oral de nitrofurantoína, solução saturada de ácido bórico e cápsulas de minoxidil. Também realizei o processo de pesquisa necessário para preparar um medicamento manipulado e o cálculo do preço de um manipulado (Anexo 3) que tem por base o preço e quantidade utilizada das matérias-primas e os honorários da preparação tendo em conta a forma farmacêutica.

9. Aconselhamento de outros produtos de saúde

9.1. Produtos para alimentação especial

Os produtos destinados a alimentação especial distinguem-se dos alimentos de consumo corrente devido a serem destinados às necessidades nutricionais especiais de determinados grupos de pessoas, para isto estes têm uma composição especial ou processos especiais de fabrico.²⁷

Nestes grupos categorias de pessoas temos pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados, por exemplo doentes com disfagia, diabéticos e pessoas com intolerância ao glúten.²⁷ Outro grupo a referir são as pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos, como alimentos com valor energético baixo ou reduzido destinados ao controlo de peso, alimentos adaptados a esforços musculares intensos e alimentos com restrição proteica para doentes renais.²⁷ E finalmente temos o grupo dos lactentes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (dos 12 aos 36 meses) em bom estado de saúde.²⁷

Na FD fiquei familiarizado com produtos para alimentação especial, nomeadamente a gama resource® da Nestlé, que inclui vários produtos específicos para diversas situações como perda de peso e desnutrição, doentes oncológicos, doentes renais, diabéticos e doentes com disfagia.

Para os lactentes existem várias fórmulas e fórmulas de transição disponíveis que variam consoante a idade da criança e outras mais específicas como para casos de problemas gastrointestinais, por exemplo cólicas, fórmulas sem lactose e hipoalergénicas. Na FD também há diferentes tipos de papas consoante a idade do bebé, que se dividem em lácteas e não lácteas, sendo que as lácteas se preparam só com

água enquanto as não lácteas se podem preparar com leite ou água dependendo da preferência.

9.2. Produtos de puericultura

Para além da alimentação específica para bebés, a FD dispõe também de muitos outros produtos dedicados a esta faixa etária como chupetas, biberões e tetinas, toalhetes e outros produtos de higiene como gel de banho, água de lavagem e champôs específicos para os tipos de pele do bebé.

9.3. Produtos de dermofarmácia

O regime jurídico aplicável aos produtos cosméticos está definido pelo Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Este decreto-lei define os produtos cosméticos como sendo “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos, genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.²⁸

A FD tem zona dedicada a este tipo de produtos, incluindo produtos de várias marcas e gamas para os vários tipos de pele, produtos capilares e protetores solares. Durante o período que estive no atendimento ao público contactei com alguns dos cosméticos sendo os que me foram mais solicitados os protetores solares, devido à altura do ano em que me encontrava e promoções que havia na farmácia nesta altura, tendo aconselhado alguns utentes em relação aos vários tipos que havia na farmácia.

9.4. Fitoterapia e suplementos

Os medicamentos à base de plantas estão definidos como sendo medicamentos cujas substâncias ativas sejam substâncias derivadas de plantas.¹⁰ Estes medicamentos são bastante procurados uma vez que grande parte dos utentes preferem uma alternativa natural para resolver o seu problema. Durante o meu estágio observei que estes medicamentos são bastante solicitados em diversos casos como gripes e constipações para aliviar a tosse, sendo que os xaropes à base de plantas têm um grande impacto neste sintoma, para insónias e ansiedade e para problemas digestivos.

Os suplementos alimentares são produtos “que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico”.²⁹

Existe uma grande quantidade de suplementos disponíveis com indicações bastante variadas, desde multivitamínicos para tratar deficiências de nutrientes e associações de vitaminas, minerais e extratos de plantas para melhorar a memória, a suplementos mais específicos como os de magnésio para a fadiga muscular, crómio para controlar a glicémia e arroz vermelho fermentado para controlar o colesterol.

9.5. Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário (MUV) encontram-se legislados pelo Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho e pelas suas subseqüentes modificações. Este decreto-lei define os MUV como sendo “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.³⁰

Os MUV são classificados quanto à dispensa em medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários, dependendo dos seus efeitos adversos, contraindicações, interações e via de administração.³⁰

Durante o meu tempo na FD observei que os MUV de dispensa mais frequente eram os desparasitantes externos e internos, vacinas para cães e para coelhos. Neste âmbito realizei dispensa de alguns medicamentos inseridos em receitas médico-veterinárias.

9.6. Dispositivos médicos

O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho define como dispositivo médico qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado para fins de diagnóstico ou terapêuticos, cujo efeito pretendido não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos.³¹

Os dispositivos médicos são classificados em função do grau de risco associado à sua utilização, tendo em conta o tempo de contacto com o organismo, a vulnerabilidade do

corpo humano, anatomia afetada, a invasibilidade do dispositivo e a sua finalidade. Tendo em conta estes critérios encontram-se divididos em classe I, dispositivos de baixo risco, classe IIa e IIb, dispositivos de médio baixo e médio alto risco respetivamente e classe III, dispositivos de alto risco.³¹⁻³³ Como exemplos de alguns dispositivos temos na classe I sacos coletores de urina, meias de compressão e canadianas, na classe II compressas e material de penso, e na classe III pensos com medicamentos e dispositivos intrauterinos.³³

Existem também em farmácia comunitária os dispositivos para diagnóstico *in vitro* de autodiagnóstico. Estes são utilizados para a análise de amostras provenientes do corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, principalmente com o objetivo de obter dados relativos ao estado fisiológico ou patológico.³¹ São exemplos destes testes de gravidez, tiras-teste para medição de parâmetros biológicos e recipientes para colheitas de amostras.³³

No meu estágio tive bastante contacto com dispositivos médicos, utilizando dispositivos como lancetas, tiras-teste, glucómetros e medidores de tensão para medir parâmetros biológicos e realizei dispensa de alguns deles como gazes e material de penso.

9.7. Produtos farmacêuticos homeopáticos

Os medicamentos homeopáticos são obtidos a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito numa farmacopeia.¹⁰ A FD não realiza a preparação de medicamentos homeopáticos, sendo que estes eram encomendados a outra farmácia caso fossem solicitados por um utente.

10. Outros serviços

Como referi anteriormente, a FD inclui uma grande variedade de serviços que presta aos seus utentes. No meu estágio pude assistir a diversas consultas realizadas pelos prestadores, deste modo, fiquei a conhecer cada um deles e as suas indicações, o que me permitiu perceber quando estes devem ser aconselhados aos utentes.

10.1. Check saúde

O *check* saúde é um serviço que consiste na avaliação de parâmetros bioquímicos tais como glicémia, colesterol e ácido úrico e também a pressão arterial. A FD dispõe de um equipamento específico para a medição dos parâmetros que tem por base reações

enzimáticas e cujo valor do parâmetro é depois calculado por espectrofotometria. No meu estágio realizei a medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos a diversos utentes, sendo que no final da medição lhes é dado um cartão onde são registados os valores determinados para o utente poder fazer um seguimento destes ao longo do tempo.

10.2. Consulta farmacêutica

A consulta farmacêutica é um serviço com o objetivo de promover o uso correto dos medicamentos. Para isto é pedido ao utente que traga todos os medicamentos que tem em casa, mesmo que já não os esteja a tomar. O farmacêutico então avalia em conjunto com o doente cada um deles verificando se estes são adequados às suas patologias, se existe a possibilidade de algum deles estar a causar uma reação adversa ou de haver interações medicamentosas e avalia a adesão do doente à terapêutica. Caso se verifique algum problema grave relacionados com a medicação, o farmacêutico escreve uma carta para o médico assistente (Anexo 4) na qual expõe a informação relevante.

10.3. Administração de medicamentos injetáveis e vacinas

A administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação pode ser realizada nas farmácias comunitárias por farmacêuticos com formação reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos.³⁴

A farmácia deve ter um gabinete equipado com o equipamento necessário como marquesa, superfície de trabalho que permita a manipulação do medicamento, contentores de resíduos e de cortantes, desinfetantes e compressas. Devido à hipótese de ocorrer uma reação anafilática após a administração, a farmácia deve estar equipada com os meios para o seu tratamento como adrenalina, oxigénio e ressuscitadores.³⁴

Os dados do utente, bem como os dados relativos ao medicamento e a identificação do farmacêutico que realiza a administração são registados. Antes da administração o utente responde ainda a um questionário para avaliar o seu estado de saúde e garantir que a administração do medicamento é segura. Após a administração o utente aguarda na farmácia durante algum tempo para garantir tratamento para a possibilidade deste sofrer uma reação adversa.

10.4. Preparação individualizada de medicação

De modo a auxiliar os utentes quem tenham dificuldade na adesão há terapêutica as farmácias Holon incluem um serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM). Este serviço consiste em preparar a medicação semanal para cada utente dividindo-a por dias e momentos em que o utente toma medicamentos (jejum, pequeno-almoço, almoço, etc.). Os PIMs são todos preparados na Farmácia Pedroso que dispõe de um *robot* especializado para a preparação dos mesmos, o que permite uma preparação mais rápida e eficiente. Para cada doente é preparada uma embalagem na qual contém um rolo de medicação para a semana. Para além deste serviço ser realizado para utentes da farmácia também são preparados PIMs para vários lares. Assim, este serviço permite a toma correta dos medicamentos e uma melhor adesão à terapêutica, o que leva a um melhor estado de saúde e qualidade de vida.

10.5. Serviço do pé diabético

O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes, podendo no seu limite levar a amputações. Assim, a FD dispõe de um serviço de consultas de pé diabético, realizadas por um enfermeiro que numa consulta inicial realiza a avaliação do grau de risco de pé diabético através da avaliação da sensibilidade e deformações dos pés e de alterações arteriais através de um *doppler*. Nestas consultas, o enfermeiro fornece aconselhamento personalizado sobre como cuidar dos pés, realiza o corte das unhas e hidrata a pele dos doentes e identifica e trata eventuais complicações que o doente tenha.

Numa das vezes em que tive oportunidade de assistir a estas consultas, ocorreu o caso de um doente referir que não tinha a glicémia controlada, então o enfermeiro decidiu medir a pressão arterial ao utente que se verificou estar bastante elevada. O doente foi então encaminhado para uma das farmacêuticas que em conversa com o doente percebeu que os valores descontados se deviam a uma possível falha de adesão à terapêutica por confusão do doente com os medicamentos e reencaminhou o doente para uma consulta farmacêutica. Esta situação elucidou-me para a importância das farmácias exercerem este tipo de serviços e de se trabalhar numa equipa multidisciplinar.

10.6. Serviço de podologia

A FD inclui um serviço de consultas de podologia realizado por um podologista. Este serviço tem como objetivo o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças que

afetam os pés como micoses, calosidades, úlceras, verrugas e alterações do formato do pé, pé cavo e pé plano, e dos dedos. Durante estas consultas, o podologista realiza ainda o corte e rebaixamento das unhas dos utentes. Neste serviço também é possível a fazer palmilhas personalizadas aos pés do utente.

10.7. Serviço de nutrição

As consultas de nutrição disponíveis na FD têm como objetivo ajudar os utentes não só no controlo do seu peso como também no controlo de doenças que requerem medidas dietéticas específicas, tal como hipertensão, diabetes, doença celíaca e doença renal. Na primeira consulta, o nutricionista faz uma análise dos hábitos alimentares dos utentes, número de refeições por dia e horário das mesmas e cria um plano alimentar individualizado de acordo com os objetivos a alcançar. As consultas seguintes são de acompanhamento nas quais se avalia o progresso dos utentes e se realizam ajustes no plano alimentar caso necessário.

10.8. Serviço de dermofarmácia

As consultas de dermofarmácia são realizadas por um farmacêutico especializado em dermofarmácia que realiza uma avaliação e monitorização da pele e do couro cabeludo, através da realização de testes com um equipamento específico que permite avaliar várias características da pele como hidratação, queratina, oleosidade, poros, relevo cutâneo e rugas. Neste serviço é realizada avaliação e aconselhamento dos produtos e cuidados diários mais indicados para problemas de pele como acne, rosácea, psoríase e dermatites e do couro cabeludo como queda de cabelo, prurido, caspa e dermatites. Depois da primeira consulta em que se faz esta avaliação, existem consultas de seguimento que permitem acompanhar os problemas ao longo do tempo e esclarecer qualquer dúvida por parte do utente.

10.9. Serviço de cessação tabágica

Para os utentes que pretendem deixar de fumar a FD dispõe de um Serviço de Cessação Tabágica. Este serviço consiste em consultas realizadas por um farmacêutico que realiza um inquérito para avaliar o grau de dependência do tabaco, conhecer a motivação que o utente tem para deixar de fumar e as suas dificuldades, é ainda realizado um teste de espirometria para avaliar a função pulmonar do utente e é avaliada a presença de ansiedade e depressão utilizando a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão de Zigmund e Snaith (HADS) (Anexo 5) uma vez que é frequente a presença destes sintomas em fumadores. Tendo em conta os resultados

obtidos com estes testes é feito um plano personalizado para o utente com a estratégia mais eficaz para este deixar de fumar.³⁵ Caso se verifique necessário, o utente é encaminhado para outro profissional de saúde.

10.10. Testagem COVID-19

Com o avançar da pandemia, a realização de testes à COVID-19 tornou-se um serviço de alta procura e necessidade. Deste modo as farmácias começaram a realizar testes de antigénio à COVID-19 participados pelo estado. A FD foi uma das farmácias que aderiu a este serviço passando a realizar os testes no seu estabelecimento, num gabinete específico para o efeito. Particpei ativamente neste serviço realizando marcações de testes para os utentes, a inserção dos dados necessários para a sua realização, o lançamento dos resultados dos mesmos e a sua faturação.

11. Projetos na comunidade

As farmácias Holon realizam diversas atividades junto da comunidade nas quais tive a oportunidade de participar durante o decorrer do meu estágio. Nomeadamente participei no projeto TEIA – Tempo, Educação, Integração, Ação que se realiza nas várias freguesias do concelho do Fundão com o objetivo responder ao problema social do isolamento e da solidão da população idosa. Neste projeto realizei rastreios nos quais se fez um inquérito sobre a medicação dos participantes, mediu a glicémia e a pressão arterial. Também realizei jogos com questões sobre saúde de modo a aumentar o conhecimento dos idosos sobre este tema. Particpei também no projeto “Pequenos Super Heróis” que se realizou numa escola com o objetivo de ensinar crianças a ligar ao 112 em caso de emergência através de uma canção.

12. VALORMED

Os resíduos de medicamentos podem constituir um grande problema para a saúde pública e para o meio ambiente. Assim a VALORMED disponibiliza contentores instalados nas farmácias para os utentes se libertarem das caixas vazias e medicamentos fora de uso ou de prazo de validade. Quando estes contentores se encontram cheios são selados e é selecionado no *Sifarma 2000* uma opção de recolha da VALORMED na qual se escolhe o distribuidor que irá recolher o contentor. O código de barras impresso no contentor é lido e depois é emitido um talão que é assinado no momento pelo farmacêutico e pelo distribuidor na altura da recolha. Os resíduos são entregues a centros de triagem que fazem a sua separação e entregam a gestores de

resíduos autorizados para a reciclagem do papel, cartão, plástico e vidro e incineração segura dos restos de medicamentos.³⁶

13. Contabilidade e gestão

Para que as participações sejam pagas à farmácia é necessário proceder à conferência do receituário e à faturação. Para isto as receitas manuais e materializadas são conferidas para garantir que estas não tenham erros. Estes tipos de receitas são organizados em lotes com um máximo de 30 receitas cada. Para cada lote emite-se um Verbete de Identificação de Lote que é carimbado e anexado a este. Também é emitido para cada organismo de participação um documento chamado Relação Resumo de Lotes, que um é enviado para a entidade. Para cada entidade também é emitida uma fatura, que é carimbada, datada e rubricada. Todas as faturas são enviadas eletronicamente, sendo que por esse facto algumas entidades dispensam o seu envio em papel. Todos estes documentos exceto o Verbete de Identificação de Lote são guardados em duplicado na farmácia para envio à contabilidade.

14. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária deu-me uma ampla visão do que significa ser um farmacêutico nesta área. Esta é uma área que se encontra sempre focada no doente com o objetivo de melhorar ao máximo a sua qualidade de vida através do melhor aconselhamento possível, prestação de serviços diferenciados e da promoção do uso correto dos medicamentos.

Tive a possibilidade de não só aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, como também de os aprofundar e aprender bastante sobre outros assuntos não abordados na faculdade graças a toda a equipa que me acolheu durante este período. Este estágio é uma experiência que me acompanhará ao longo da minha vida profissional e que servirá como base para o meu desenvolvimento como profissional de saúde.

15. Referências

1. Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. Acedido a Ago. 17, 2022. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. Acedido a Ago. 17, 2022. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. Farmácias Holon - Um dia todas serão assim. Acedido a Ago. 16, 2022. <https://www.farmaciasholon.pt/>
4. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31. Acedido a Ago. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
5. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01. Acedido a Ago. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/171-2012-179072>
6. Ministério da Saúde. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Diário da República n.º 177/2012, Série I de 2012-09-12. Acedido a Ago. 17, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/277-2012-175991>
7. Ministério da Saúde. Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro. Diário da República n.º 8/2013, Série I de 2013-01-11. Acedido a Ago. 17, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/14-2013-588815>
8. Ministério da Saúde, INFARMED IP. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho. Acedido a Ago. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/deliberacao/1502-2014-55031018>
9. Santos H. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma Geral Sobre as Infraestruturas e Equipamentos.*; 2015.
10. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Acedido a Set. 5, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>
11. TÍTULO V - Produtos de saúde - INFARMED, I.P. Acedido a Set. 5, 2022. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-v-produtos-de-saude>
12. Conselho Diretivo do INFARMED I.P. *Circular Informativa Projeto Via Verde Do Medicamento Para: Farmácias, Distribuidores Por Grosso e Titulares de AIM.*; 2015. Acedido a Set. 5, 2022. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a>
13. Conselho Diretivo do INFARMED I.P., APIFARMA, GROQUIFAR, ADIFA, ANF, AFP. Protocolo de Colaboração - Via Verde do Medicamento. Publicado em 2018. Acedido a Set. 5, 2022. <https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/03/INFARMED-Protocolo-Via-Verde-Medicamento.pdf>

14. Assembleia da República. Lei n.º 11/2012, de 8 de março. Diário da República n.º 49/2012, Série I de 2012-03-08. Acedido a Set. 13, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/11-2012-542271>
15. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. Acedido a Set. 13, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/224-2015-69879391>
16. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde - INFARMED, I.P. Acedido a Set. 14, 2022. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
17. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Acedido a Set. 15, 2022. https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178?_ts=1663263571004
18. Trabalho Solidariado e Segurança Social e Saúde. Portaria n.º 154/2018, de 28 de maio. Diário da República n.º 102/2018, Série I de 2018-05-28. Acedido a Set. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/154-2018-115397198>
19. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. Diário da República n.º 154/2007, Série II de 2007-08-10. Acedido a Set. 21, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/17690-2007-3189825>
20. Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P. Acedido a Set. 22, 2022. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
21. Questões frequentes MNSRM-EF - INFARMED, I.P. Acedido a Set. 22, 2022. https://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Quest%C3%B5es+frequentes+MNSRM_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28
22. Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Orientações Sobre Acesso a Dispensa de Proximidade.*; 2020.
23. Farmacovigilância - INFARMED, I.P. Acedido a Set. 24, 2022. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
24. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. Acedido a Out. 2, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
25. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Acedido a Out. 3, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/594-2004-261875>
26. Santos H. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma Específica Sobre Manipulação de Medicamentos.*; 2018.
27. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial. Acedido a Set. 27, 2022. <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/03/Generos-Alimenticios-destinados-a-uma-alimentacao-especial.pdf>

28. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República n.º 185/2008, Série I de 2008-09-24. Acedido a Set. 27, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/189-2008-452215>
29. Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Diário da República n.º 120/2015, Série I de 2015-06-23. Acedido a Set. 26, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/118-2015-67541745>
30. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República n.º 145/2008, Série I de 2008-07-29. Acedido a Set. 26, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810>
31. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17. Acedido a Set. 26, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/145-2009-494558>
32. Cerezo A, Pires F, Loureiro R. *Manual de Dispositivos Médicos Não Activos - Conselho Do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.*; 1999.
33. Dispositivos médicos na farmácia - INFARMED, I.P. Acedido a Set. 26, 2022. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
34. Conselho Diretivo do INFARMED I.P. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. Acedido a Set. 25, 2022. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a
35. Direção-Geral da Saúde. Cessação Tabágica - Programa-tipo de actuação. Publicado em 2007.
36. PROCESSO - ValorMed. Acedido a Set. 22, 2022. <https://www.valormed.pt/paginas/8/processo>

Capítulo 3 – Estágio em farmácia hospitalar

1. Introdução

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira (CHUCB) entre 2 de maio e 17 de junho de 2022 sob a orientação da Doutora Olímpia Fonseca. Neste estágio tive a oportunidade de passar pelos diversos setores dos SF sendo estes Setor de Dose Unitária, Setor de Ambulatório, Setor de Aquisição e Logística e Setor de Farmacotecnia.

Os SF do CHUCB asseguram uma cobertura diária em regime de presença física entre as 09 e as 22 horas e em regime de prevenção entre as 22 e as 09 horas do dia seguinte.

Os recursos humanos da farmácia do CHUCB são compostos por 10 farmacêuticos, 8 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 7 assistentes operacionais (AO) e 1 assistente técnico. Cada colaborador dispõe de uma ficha onde estão discriminadas as suas funções e responsabilidades.

Nas instalações da farmácia existe controlo da temperatura e humidade em todos os locais de armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde. Todos os equipamentos têm previsto um plano de manutenção e calibração de modo a garantir o seu bom funcionamento.

2. Gestão e logística dos serviços

farmacêuticos

2.1. Seleção

A seleção de medicamentos para o hospital tem por base o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), no entanto, este pode não contemplar todas as necessidades dos doentes do hospital. Assim, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) realiza uma adenda ao FNM, selecionando os medicamentos com base em critérios baseados nas necessidades terapêuticas dos doentes, na melhoria da qualidade de vida dos mesmos e

em aspetos fármaco-económicos.¹ O farmacêutico deste setor participa ativamente nesta seleção uma vez que faz parte da CFT.

O CHUCB possui um Guia Terapêutico, este é uma lista de todos os medicamentos e produtos de saúde disponíveis para uso no hospital. Esta lista é atualizada anualmente, sendo esta atualização divulgada por email. Os médicos podem propor a introdução ou exclusão de medicamentos e outros produtos de saúde no Guia Terapêutico através de um impresso que é enviado ao secretariado da CFT com conhecimento do diretor do serviço. Caso a informação esteja incompleta o impresso é devolvido ao médico proponente. Estando a informação do impresso completa, este é avaliado pela CFT e é emitida uma deliberação. Caso o pedido seja recusado é informado o médico solicitante por escrito, em caso de aprovação procede-se à atualização do Guia Terapêutico e à divulgação da deliberação através de uma circular normativa e o artigo é disponibilizado para prescrição na aplicação informática, contendo os critérios de prescrição caso estes existam. Após um período de utilização de 6 meses, o clínico solicitante deve enviar um relatório evidenciando o benefício da introdução para aprovação definitiva da CFT.²

2.2. Aquisição

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde pode ser feita de várias formas. A grande maioria dos artigos são adquiridos por concurso centralizado realizado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) através do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde (CAPS). Nestes concursos, o hospital envia uma previsão dos consumos de vários artigos e o Ministério da Saúde cria procedimentos, fazendo uma pré-seleção de fornecedores para encomenda desses artigos. Os artigos podem ser adquiridos por concurso público em que é consultado o CAPS e os fornecedores disponíveis para um artigo específico. Artigos não incluídos no CAPS são normalmente adquiridos por concurso limitado, sendo este elaborado pelo hospital. Pode ainda ser feita a compra direta a fornecedor ou em caso de urgência, por exemplo rotura de stock no mercado, ser feita a farmácias locais ou empréstimo a outros hospitais.

Diariamente os artigos que se encontram abaixo do ponto de encomenda são adicionados à lista de aquisição no programa Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). O ponto de encomenda é atualizado periodicamente e com critérios específicos dependendo do tipo de artigo. O farmacêutico responsável por este setor analisa os consumos diários e mensais dos artigos dessa lista e decide com base

nestes a quantidade a encomendar de cada artigo. O pedido de compra é enviado ao Serviço de Logística Hospitalar que o analisa e emite a nota de encomenda, esta é assinada pelo Conselho de Administração e enviada pelo Serviço de Logística Hospitalar ao fornecedor.³

2.3. Receção e conferência de encomendas

A receção dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos é realizada pelo Serviço de Logística Hospitalar. No caso dos medicamentos sujeitos a receita médica, estes possuem um código QR que é lido por um TSDT com o sistema de verificação de medicamentos da MVO Portugal (Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos), este verifica a autenticidade dos medicamentos através de uma comparação entre a informação relativa ao identificador único registada no repositório nacional, e a informação relativa ao identificador único que consta na embalagem. Este sistema pretende evitar a entrada de medicamentos falsificados no circuito de abastecimento legal, bem como detetar potenciais falsificações.⁴ Através desta leitura todos os dados como quantidades, lotes e validades são inseridos automaticamente no sistema informático. Após a leitura de todos os medicamentos é impressa e assinada uma folha de conferência. Depois, é dada entrada dos medicamentos no sistema informático e feita uma dupla verificação, comparando o valor constante na folha de conferência e na Guia de Encomenda.

Os restantes artigos são rececionados da forma tradicional, ou seja, é dada a sua entrada no sistema informático com a inserção de lotes e prazos de validade manualmente. Posteriormente, é realizada uma conferência executada por um TSDT e por um assistente técnico do Serviço de Logística Hospitalar, uma vez por dia, de tudo o que foi rececionado de modo a minimizar os erros. É feita a conferência qualitativa e quantitativa verificando com a guia de receção se os produtos e a quantidade correspondem, conferindo-se o lote, prazo de validade e condições em que os produtos chegaram após o transporte. Sendo recusadas quaisquer embalagens danificadas e artigos em que as condições de conservação não foram cumpridas.³

Medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses só são rececionados após autorização do farmacêutico responsável pela aquisição ou pela direção do serviço, e naqueles com validade inferior a 4 meses é colocado um autocolante de validade reduzida. Para os medicamentos destinados a distribuição por dose unitária cujos *blisters* não venham identificados são elaborados rótulos nos quais consta a Denominação Comum Internacional (DCI) do medicamento, dose, forma farmacêutica,

lote e prazo de validade.³ Todos os medicamentos rotulados são registados num impresso.

2.4. Gestão de gases medicinais

Os gases medicinais são gases ou misturas de gases que são destinados a entrar em contacto com o organismo humano e desenvolver uma atividade apropriada a um medicamento.⁵ No circuito dos gases medicinais estão envolvidos diferentes profissionais, estabelecendo-se entre eles uma cadeia de responsabilização. A seleção e aprovação dos gases medicinais utilizados no hospital é da responsabilidade da CFT.⁶ No CHUCB, os fornecedores são selecionados pelo Conselho de Administração para um período temporal definido tendo em conta os aspetos legais e normas de contratualização de fornecedores, informações que são facultadas pela logística hospitalar, os requisitos técnicos relacionados com a natureza do gás medicinal e acondicionamento, definidos pelos SF e a operacionalização e manutenção dos equipamentos necessários determinada pelo Serviço de Instalações e Equipamento (SIE).³

Os gases medicinais podem ser rececionados acondicionados em garrafas ou em cisternas. No caso dos acondicionados em garrafa, o SIE verifica a quantidade em stock e informa os SF quando existe necessidade de aquisição e o farmacêutico responsável efetua o pedido de compra.³ Segundo a Deliberação n.º 56/CD/2008, de 21 de fevereiro, os gases medicinais acondicionados em cilindros só podem ser armazenados e distribuídos pelos distribuidores que disponham de autorização específica do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.).⁷ O cilindro deve ser corretamente identificado, seguindo uma norma internacional que determina que o corpo deve ser branco, identificando que se trata de um gás medicinal, enquanto o topo do cilindro (a ogiva) tem a cor específica do tipo de gás acondicionado, com uma impressão direta (marcas permanentes e de carácter obrigatório) e por uma etiqueta (rótulo), homologada pela empresa fornecedora, localizada na ogiva.⁶ O SIE efetua o controlo dos níveis de gases medicinais acondicionados em cisterna através de telemetria, comunicando ao fornecedor quando existe necessidade. O SIE depois receciona e acompanha a trasfega, enviando a guia de remessa e o certificado de análise aos SF. Nos SF é emitido um pedido de compra tendo em conta a quantidade recebida, e arquiva o certificado de análise. Mensalmente os SF realizam a imputação de consumos com base em taxas definidas.³

2.5. Controlo de stocks e validades

O stock dos vários armazéns dos SF do CHUCB é auditado regularmente através da emissão de listagens com as quantidades de cada medicamento presente nos stocks informáticos e comparação destas com contagens efetuadas aos stocks físicos. Durante o meu estágio auxiliei na contagem de alguns medicamentos no armazém central e no armazém do ambulatório e calculei a diferença com os stocks informáticos para verificar eventuais erros de stock. As divergências nos stocks, caso existam, são confrontadas entre os armazéns e corrigidas quando possível. Aquelas que persistam são anotadas em ficheiros partilhados para controlo de qualidade e é calculada a percentagem das mesmas.³ Este cálculo é importante visto que, o objetivo da qualidade dos SF é que as discrepâncias nas contagens não sejam superiores a 3%.

Mensalmente é impressa uma listagem com os produtos cuja validade expira dentro de 4 meses. A partir desta é feita uma verificação da existência desses produtos nos vários armazéns dos SF, e os produtos e quantidades verificadas são registadas em documentos partilhados. O farmacêutico responsável pela logística analisa esta lista e toma as medidas necessárias para o escoamento dos produtos que não terão viabilidade de consumo, tais como contacto com os fornecedores ou com outros hospitais.³

Os produtos cuja validade expirou e aguardam informação sobre a sua devolução ou abate são transferidos informaticamente para o armazém de quarentena e separados fisicamente dos outros artigos no armazém central. Os produtos aceites para devolução a fornecedores, após contacto realizado pelo Serviço de Logística Hospitalar, também são transferidos para armazém informático próprio e enviados ao Serviço de Logística Hospitalar no período definido acompanhados de um impresso próprio. Até dia 10 de cada mês, o farmacêutico responsável pelo setor emite uma listagem dos produtos a propor para abate e esta é encaminhada para a Direção do Serviço de Logística Hospitalar. Quando é confirmado o abate, estes são transferidos para um armazém informático próprio, identificados na secção de quarentena do armazém e separados.³ No decorrer do meu estágio acompanhei e auxiliei nestas tarefas conferindo todos os medicamentos no armazém do ambulatório dentro deste intervalo de validades, assinalando estes com uma etiqueta de validade reduzida, e anotando as quantidades de cada medicamento no documento partilhado.

3. Distribuição

Nos Serviços Farmacêuticos efetuam-se diversos tipos de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde, nomeadamente, distribuição tradicional por reposição de stocks nivelados, distribuição por reposição de stocks nivelados com troca de carros, distribuição por reposição de stocks nivelados através de Pyxis, distribuição em dose unitária e distribuição em ambulatório. Através da distribuição é garantida a disponibilidade do medicamento e produto de saúde onde e quando necessário, a distribuição pode ser dirigida para um serviço ou para um doente em específico.⁸

3.1. Distribuição tradicional por reposição de stocks nivelados

A distribuição por reposição de stocks nivelados consiste na reposição de stocks existentes nos Serviços Clínicos, que estão previamente definidos entre estes e os Serviços Farmacêuticos, de modo a garantir o seu funcionamento.⁸ Os diversos artigos estão armazenados no armazém central dos SF e a reposição é realizada através de requisições em dias acordados com os diversos SC. Estas requisições também podem ser efetuadas por outros setores dos SF, nomeadamente para reposição do stock do setor de ambulatório e do KARDEX (equipamento semiautomático com várias gavetas contendo medicamentos) do setor de dose unitária.

As requisições dos serviços são recebidas no sistema informático e através desta os TSDT afetos ao armazém emitem uma listagem com os medicamentos e produtos de saúde e suas quantidades requisitados pelo serviço. Os TSDT e AO atendem às requisições, preparado os artigos necessários a enviar. Após a preparação toda esta é conferida por um TSDT, é dada a saída dos artigos na aplicação informática, e estes são transportados até ao serviço clínico por um AO.³ Durante o meu tempo neste setor atendi a diversas requisições, tendo preparado a medicação e outros produtos de saúde para envio e acompanhei as conferências efetuadas.

3.2. Distribuição por reposição de stocks nivelados com troca de carros

Alguns SC do CHUCB dispõem de carros de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde que permitem a reposição dos níveis. Estes carros também têm um stock definido tendo em conta o serviço em que se encontram e dias definidos para a

sua reposição, sendo que alguns serviços têm dois carros em que um deles permanece nos SF realizando-se a troca no momento da reposição. Quando o carro é entregue nos SF este é analisado pelo TSDT que verifica as quantidades existentes e dispensa as necessárias para atingir o stock máximo. Para se proceder à dispensa é feita a imputação dos fármacos ao serviço a partir de um leitor ótico (PDA), em cada gaveta do carro encontra-se um código de barras que identifica o artigo permitindo uma leitura facilitada. Após a reposição, o carro cheio é entregue pelo AO ao serviço.³ No decurso do meu estágio auxiliei e acompanhei a reposição de stock nestes carros.

3.3. Distribuição por reposição de stocks nivelados com Pyxis

O CHUCB dispõe de sistemas de distribuição semiautomáticos, denominados de Pyxis, em certos SC. Os Pyxis têm constituído um stock definido com máximos e mínimos previamente definidos entre os SC e os SF tendo em conta o consumo, sendo que a reposição dos seus níveis é realizada em dias previamente acordados.³ Para efetuar a reposição o TSDT afeto ao setor emite uma listagem dos artigos incluídos no Pyxis de cada serviço, na qual se inclui o nome do artigo, o seu stock máximo, mínimo e atual, e a quantidade a repor para atingir o stock máximo. O TSDT com base nestas listagens define o stock a repor sendo que por vezes é repostado em quantidade superior ao stock máximo para ajustar às necessidades do serviço. Após a definição da quantidade a repor os artigos são preparados e o TSDT desloca-se ao Pyxis do serviço a repor, no qual para aceder insere o seu número mecanógrafo e impressão digital, seleciona a opção de reposição e os medicamentos a repor. O Pyxis abre automaticamente a gaveta na qual se encontra o medicamento para reposição, reduzindo os erros que possam ocorrer nesta tarefa. Neste setor auxiliei na preparação dos artigos e na reposição destes nos Pyxis. A reposição de certos medicamentos, como estupefacientes e psicotrópicos, encontra-se reservada aos farmacêuticos.

3.4. Distribuição individual diária em dose unitária

No setor de dose unitária, é feita uma distribuição diária da medicação individual de cada doente, para um período de 24 horas. Neste tipo de distribuição o farmacêutico intervém na farmacoterapia uma vez que interpreta e valida todas as prescrições médicas dos doentes internados. Nesta validação o farmacêutico tem como objetivo detetar possíveis erros na prescrição como doses, vias de administração e posologias incorretas, duplicações de terapêutica, interações e alergias, contactando o médico caso necessário.³

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) tem como objetivos aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações, racionalizar melhor a terapêutica, permitir aos enfermeiros dedicar mais tempo aos cuidados dos doentes e menos nos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos, atribuir mais corretamente os custos, e a redução dos desperdícios.¹

Para este tipo de distribuição primeiramente o médico faz a prescrição online (ou em papel no caso de falência informática), no CHUCB a prescrição é principal feita informaticamente através do programa SGICM. Posteriormente é então realizada a validação por parte dos farmacêuticos e é emitido um mapa de distribuição para cada serviço.

A medicação é preparada pelos TSDT, com o auxílio dos sistemas semi-automatizados KARDEX e FDS (Do inglês *Fast Dispensing System*). A medicação é então colocada em gavetas com os dados relativos ao doente como o nome, nº de processo, serviço, nº cama e data para quem se destina a medicação. No caso de existirem nomes idênticos coloca-se ainda essa informação na gaveta.³ Na sexta-feira é preparada medicação de modo a garantir a terapêutica durante o fim de semana (sexta-feira, sábado e domingo).

Durante o meu período de estágio neste setor tive a oportunidade de acompanhar e participar nas validações das prescrições e de observar a preparação da medicação para um fim de semana.

3.4.1. Reconciliação terapêutica

Para além da verificação das prescrições também é feita reconciliação terapêutica dos doentes. Na reconciliação é feita uma comparação entre a medicação habitual de cada doente e aquela prescrita pelo médico em ambiente hospitalar e verifica-se se existem discrepâncias entre elas, como omissão de medicamentos, diferenças na dose, via e frequência, medicamentos diferentes e possíveis duplicações de medicação.⁹ Identificando essas discrepâncias torna-se necessário conferir se essas são intencionais ou não. Por exemplo, uma vez que nem todos os medicamentos estão disponíveis no hospital torna-se necessário a substituição de alguns medicamentos por outros com o mesmo objetivo terapêutico, ou retirar um medicamento tendo em conta a condição clínica do doente.

Neste estágio tive a oportunidade de colaborar na reconciliação terapêutica de diversos doentes internados. Para verificar a medicação habitual dos doentes e conferir se a medicação atual se ajustava ao presente diagnóstico é consultado o programa SClínico, no qual se pode aceder a informação clínica sobre o internamento e a outros dados dos doentes, tais como os sinais vitais (pressão arterial, glicemia, entre outros) e o SGICM onde podemos consultar as análises dos doentes.

3.4.2. Validação de prescrição de doentes com sondas

Durante o estágio participei também na validação de prescrições de doentes com sondas nasogástricas (SNG) ou gastrostomia endoscópica percutânea (PEG), que é uma sonda colocada diretamente no estômago através da pele. Para isto, depois de identificar estes doentes com o auxílio do programa SGICM verifica-se nas prescrições de cada doente, se os medicamentos de formas farmacêuticas sólidas orais prescritos podem ser utilizados nestes doentes, e indica-se nas observações de cada medicamento através do SGICM os procedimentos necessários realizar (ex. trituração de comprimidos, dissolver previamente comprimidos orodispersíveis) de modo a que estes possam ser administrados através da sonda. Caso a sua administração não seja possível, são sugeridas alternativas aos medicamentos em questão.

3.5. Distribuição a doentes em regime de Ambulatório

3.5.1. Setor de ambulatório

O setor de ambulatório é constituído por uma sala separada da restante farmácia, com acesso exterior aos SF e com uma zona de espera. Este espaço reúne as condições de temperatura e humidade adequadas à conservação de medicamentos, os quais se encontram guardados em armários, frigoríficos (no caso dos medicamentos termolábeis), e no CONSYS, um sistema de dispensa semiautomático. Os medicamentos hemoderivados, estupefacientes e benzodiazepinas encontram-se guardados num cofre com dupla fechadura.

3.5.2. Distribuição a doentes em regime de ambulatório

Em ambulatório é efetuada a dispensa gratuita de medicação hospitalar a doentes em regime ambulatório, que provêm das consultas externas e do hospital de dia. Sempre que se justifique, também se é dispensada aos doentes internados quando recebem alta,

por exemplo para completar o tratamento com antibióticos de uso exclusivo hospitalar, e ainda aos doentes que são atendidos nas urgências.³ Devido à situação pandémica, o hospital de dia do CHUCB foi deslocado para o edifício do Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. De modo a que os doentes não tivessem de se deslocar até à farmácia, grande parte da medicação começou a ser preparada para ser enviada para o hospital de dia. Esta inclui toda a medicação injetável administrada no hospital e a terapia de suporte para doentes que realizam quimioterapia. Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na preparação da medicação para ser enviada ao hospital de dia. A distribuição em regime de ambulatório surge da necessidade de existir um maior controlo e vigilância certas terapêuticas, nomeadamente devido ao risco de efeitos secundários graves, assegurar ao máximo a adesão do doente à terapêutica e também uma vez que certos medicamentos apenas são comparticipados a 100% se a sua dispensa for feita pelos SF hospitalares. Para além disso a possibilidade de realizar o tratamento em regime ambulatório tem ainda outras vantagens, como a redução dos custos e riscos relacionados com o internamento (por exemplo, infeções nosocomiais), e a possibilidade de o doente continuar o tratamento no seu ambiente habitual.¹

Os medicamentos que são cedidos em regime de ambulatório encontram-se abrangidos por legislação para certas patologias, como as de foro oncológico e esclerose múltipla.³ Para determinadas patologias, para as quais não existe suporte legal para a cedência gratuita de medicamentos estes podem ser autorizados pelo Conselho de Administração do hospital, como é o caso de medicamentos para a hipertensão pulmonar e hepatite B.² Podem ainda ser cedidos medicamentos biológicos a doentes externos, provenientes de outras instituições de saúde ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março. Esta portaria permite a prescrição de certos biológicos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento de patologias, como artrite reumatoide e espondilite anquilosante, sendo que para isto o centro prescriptor tem de ter consulta certificada pela Direção-Geral da Saúde (DGS). A prescrição tem de ser em formato materializado, e tem de incluir a menção da portaria e a indicação “BIO”, para além disto para se efetuar a dispensa é necessário um registo mínimo, enviado mensalmente para o INFARMED, através do portal do medicamento, que inclui dados como iniciais do doente, data de nascimento, data de diagnóstico e data de início da terapêutica.¹⁰

A dispensa de medicamentos em regime ambulatório é realizada apenas mediante uma prescrição eletrónica, na qual têm de constar a identificação do doente e número de beneficiário, identificação do médico prescriptor, data de emissão, designação dos medicamentos, dosagem, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a

dispensar ou duração prevista do tratamento. As prescrições são validadas pelo farmacêutico e em caso de dúvida ou eventual erro é contactado o médico prescriptor.³ A prescrição inclui também a data da próxima consulta de modo a fornecer a informação sobre a quantidade do medicamento a dispensar. A medicação deverá ser cedida para 1 mês de tratamento, salvo exceções como a terapêutica para HIV que de acordo com o Despacho n.º 13447-B/2015, de 18 de novembro, é cedida para 3 meses.^{3,11} Devido à situação pandémica, o INFARMED autorizou que seja realizada uma dispensa para períodos superiores a 1 mês também para as restantes patologias. A dispensa pode ser efetuada ao próprio doente ou ao cuidador mediante apresentação dos dados do doente. Normalmente é requerido o cartão de cidadão do doente e o de quem levanta a medicação (no caso de não ser o próprio), no entanto, devido à pandemia apenas é questionado o nome completo do doente e a sua data de nascimento, para garantir a identificação inequívoca do doente. O farmacêutico hospitalar cede a medicação juntamente com informação verbal reforçada com informação escrita, através de folhetos informativos, nos quais consta o nome, dosagem e forma farmacêutica do medicamento, as condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, efeitos secundários comuns que podem surgir, interações medicamentosas e com alimentos, e que fazer no caso de esquecimento de uma toma, de modo a promover um uso correto dos medicamentos e incentivar a adesão à terapêutica. Tendo em conta o referido anteriormente, no ato da primeira dispensa o doente também assina um termo de responsabilidade e caso o custo da terapêutica seja superior a 200 € é emitido um documento com o custo da medicação e entregue ao doente de forma a sensibilizá-lo para o elevado custo destas terapêuticas e minimizar o desperdício.³ No meu tempo de estágio neste setor tive a oportunidade de assistir a diversos atendimentos de dispensas neste regime e também fiz a revisão e elaboração de novos folhetos informativos de medicamentos para o tratamento de HIV e para o antineoplásico, venetoclax, que foi recentemente introduzido no hospital.

3.5.2.1. Programa de proximidade entre hospitais

O CHUCB tem também um programa de proximidade entre hospitais que permite o envio de medicação de um hospital para outro. Isto permite que os doentes levistem a medicação no hospital que se encontra mais próximo da sua residência. Como exemplos destes programas temos o protocolo de entrega em proximidade com o Hospital de Santo António do Porto, que envia o medicamento tafamidis para os doentes com paramiloidose, e ainda o protocolo com o Hospital de Castelo Branco que permite o envio de medicação entre os dois hospitais, sendo cada envio e receção registado num documento partilhado pelos hospitais.

3.5.3. Conferência das cedências

Todas as cedências efetuadas são conferidas no dia seguinte por um farmacêutico, nas quais se confirma, o medicamento e a quantidade cedida, centro do custo e grupo ao qual se imputou a medicação, lote e número de imputação.³ Para avaliar a adesão à terapêutica é realizado um seguimento farmacoterapêutico para diversos fármacos. Isto é feito através de ficheiros Excel, um geral que inclui a maioria dos fármacos e outros para patologias específicas, nos quais, depois da conferência diária das cedências é apontada a data de dispensa no campo do respetivo doente, indicando-se caso seja cedida medicação para mais de um mês. Deste modo é possível através do tempo entre dispensas e pela posologia identificar possíveis falhas de adesão à terapêutica. Quando estas se verificam são notificadas ao médico prescriptor. Durante o estágio auxiliei no seguimento destes utentes ao anotar no ficheiro as datas de dispensa e confirmei, nos casos em que a dispensa estava em atraso, se esta era justificável por erros no preenchimento do ficheiro ou se poderia ser uma eventual falta de adesão.

3.6. Circuitos especiais de medicamentos

3.6.1. Estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) estão sujeitos a um controlo adicional devidamente legislado principalmente pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e as suas subseqüentes alterações, destinado entre outros objetivos a impedir o tráfico ilícito para fins não terapêuticos deste grupo de medicamentos.^{1,12} Os movimentos destes medicamentos são registados no “Livro de Registos de Estupefacientes e Psicotrópicos” tal como legislado na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho.^{1,13}

Cada serviço clínico (SC) tem um stock fixo destes medicamentos tendo em conta as necessidades de cada um. Os enfermeiros vão administrando os medicamentos conforme necessário. Quando se torna necessário realizar a reposição de stocks nos serviços o enfermeiro requisitante preenche num anexo autocopiativo denominado Anexo X, os dados do doente a quem foi administrado o medicamento, sendo estes: o nome, nº do processo, dose prescrita, quantidade, data da administração e assinatura de quem administrou. Cada folha deste anexo é preenchida para uma só substância ativa, numa dosagem e forma farmacêutica específica. No entanto, cada folha pode ser usada para administração até 10 doentes. Nos casos em que há desperdício destes medicamentos, devido à dose administrada ser inferior à dosagem do medicamento, ou

quebra accidental, esta observação é anotada no Anexo X e assinada por dois enfermeiros. Depois de ser preenchido o Anexo X é assinado pelo Diretor do Serviço ou legal substituto e enviado à farmácia hospitalar. Quando o Anexo X é entregue no ambulatório, este é validado pelo farmacêutico. Depois da validação são cedidos os medicamentos ao enfermeiro para repor o stock e o anexo é assinado pelo farmacêutico que cede e pelo enfermeiro que receciona os MEP. O Anexo X original é guardado nos SF e o duplicado acompanha os MEP para o SC. Posteriormente é imputada informaticamente a saída dos medicamentos cedidos com o respetivo lote. No dia seguinte é feita uma verificação, por um farmacêutico, de todos os Anexos X do dia anterior, para isto confere-se se a informação presente na folha está concordante com aquela registada no sistema informático.³ Devido à situação pandémica, de modo a que, o livro de requisições não circulasse dos SC que recebem doentes de COVID-19 para o resto do hospital, nestes o Anexo X passou a ser preenchido através de um ficheiro Excel partilhado entre o SC e os SF sendo depois impresso na altura da imputação. Nalguns SC este circuito já se encontra desmaterializado, sendo totalmente preenchido através do sistema informático, reduzindo a probabilidade de ocorrerem erros. Trimestralmente, é enviado ao INFARMED, uma relação dos MEP utilizados em tratamento médico e todos os movimentos deste tipo de medicamentos tal como regulado pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro e Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro.^{3,12,14} Durante o meu tempo neste setor tive a oportunidade de efetuar o registo das saídas dos MEP no SGICM e de realizar as conferências aos Anexos X.

Nos SC cujos MEP se encontram no Pyxis, o Anexo X é substituído por listagens impressas do sistema.³ Durante o meu estágio auxiliei e acompanhei na reposição de stock destes medicamentos nos Pyxis do bloco operatório, serviço de urgências, e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados, sendo que a reposição deste tipo de medicamentos está reservada aos farmacêuticos. Todos os dias é impressa uma listagem em que estão indicados os stocks máximos, mínimos e atual de cada serviço e também a diferença entre o stock máximo e o stock atual. Tendo em conta estes dados e o consumo do serviço em que se encontra o Pyxis, o farmacêutico decide a quantidade de cada medicamento a repor. O farmacêutico utiliza os seus dados biométricos para aceder ao Pyxis e seleciona a opção de reposição e quais os medicamentos e as quantidades a repor. Aquando da reposição o farmacêutico verifica também se o stock existente de cada medicamento a repor está correto e confere os prazos de validade.

3.6.2.Hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma humano, designados de hemoderivados, por exemplo albumina humana e proteínas coagulantes, são sujeitos a um circuito especial que garante a rastreabilidade de cada doente a que seja administrado um destes medicamentos. Este circuito é importante uma vez que torna possível a investigação de uma eventual relação de causalidade entre a administração destes medicamentos e a deteção de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue.³ Para isto a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontra se regulamentado pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro.^{3,15}

Para prescrever um destes medicamentos o médico preenche um impresso próprio, constituído por duas vias, a Via Farmácia e a Via Serviço. A Via Farmácia é composta pelos quadros A, B e C, o médico preenche o quadro A, onde está identificado o médico prescriptor e o doente, e o quadro B, onde se coloca o nome do medicamento, dose, frequência e justificação clínica para a prescrição deste.

Estando estes quadros preenchidos, o impresso é enviado ao ambulatório e o farmacêutico valida a prescrição. Uma vez validada a prescrição, o quadro C é preenchido, pelo farmacêutico, com o medicamento dispensado, a quantidade de embalagens, lote, fornecedor e nº de certificado do INFARMED (número atribuído aquando da verificação do lote pelo INFARMED de modo a autorizar a sua administração). Depois da dispensa é feita a imputação informática do medicamento cedido, anotando o número de registo na Via Farmácia. Esta via é arquivada nos SF e conferida no dia seguinte. A Via Serviço tem ainda um Quadro D que é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração. Caso a dispensa do medicamento hemoderivado seja feita a um doente de ambulatório, o próprio assina a Via Farmácia e tanto esta como a Via Serviço ficam arquivadas nos SF.³ Durante o meu estágio realizei várias vezes a imputação informática dos medicamentos hemoderivados e fiz a conferência das Vias Farmácia.

4.Farmacotecnia

Os Serviços Farmacêuticos do CHUCB dispõem de um setor de farmacotecnia que se responsabiliza pela preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis, incluindo citotóxicos e bolsas nutrição parentérica, preparação de manipulados não estéreis e pela reembalagem individual de comprimidos e cápsulas. Para este efeito este setor dispõe de uma sala com sistemas modulares onde se realizam os manipulados estéreis,

um laboratório para a preparação das fórmulas farmacêuticas não estéreis e uma sala onde se efetua a reembalagem que dispõem de máquinas automáticas e semiautomáticas para esse efeito.

Este setor dispõe, na sala de preparação de estéreis, de um armazém próprio no qual se localizam os medicamentos citotóxicos e um stock de águas e soluções de cloreto de sódio (NaCl) e glucose para preparação de injetáveis, de modo a separar os citotóxicos dos restantes medicamentos presentes nos SF e agilizar o processo de preparação. Os medicamentos citotóxicos que necessitam de ser conservados no frio encontram-se na camara frigorífica em prateleiras próprias separadas dos outros medicamentos.

4.1. Preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis

Os farmacêuticos afetos ao setor de farmacotecnia executam a preparação de medicamentos estéreis e citotóxicos. Para esse efeito, os SF dispõem de dois sistemas modulares de salas limpas. Este sistema é constituído pela pré-sala e pela sala de preparação. Na pré-sala o manipulador equipa-se com bata, touca, máscara, cobresapatos e luvas. Na sala de preparação encontra-se uma câmara de fluxo laminar, uma de fluxo horizontal no sistema para preparação de estéreis, que assegura a proteção do produto, e uma de fluxo vertical (classe II, tipo B) no sistema de preparação dos citotóxicos, que permite proteger a preparação, o manipulador e o ambiente.³

4.1.1. Preparação de citotóxicos

O sistema modular é colocado em funcionamento pelo menos 30 minutos antes do início das preparações. Após a estabilização do sistema é anotado a temperatura, pressão na pré-sala e pressão na sala de preparação numa folha de registo mensal. Tarefa que realizei várias vezes ao longo meu tempo neste setor. Os valores recomendados dentro do sistema são temperatura inferior a 25°C, pressão superior a 1 mmH₂O na pré-sala e inferior a 0 mmH₂O na sala.³

Diariamente um enfermeiro do hospital de dia confirma via telefone aos farmacêuticos os doentes que realizam quimioterapia nesse dia, após prescrição médica. Após a confirmação, o farmacêutico regista a hora em que a mesma foi efetuada num impresso próprio de registo do tempo de preparação e de entrega da quimioterapia e valida as prescrições dos doentes confirmados, conferindo se a terapêutica é adequada à patologia, o dia e número do ciclo atual e se as doses estão corretas. Uma vez validada a prescrição é emitido um mapa em duplicado onde consta a identificação do serviço, dados do doente (nome, peso, idade, altura, entre outros), protocolo prescrito e

periodicidade, medicação a preparar (DCI e dosagem), via de administração, designação e volume do solvente, tempo de administração, ordem de administração e identificação do prescriptor. Estes mapas são assinados pelo farmacêutico e pelo enfermeiro do serviço, que administra a terapêutica, sendo que um deles fica arquivado nos SF e outro no processo clínico do doente. Para cada citotóxico é emitido um rótulo no qual consta a identificação do serviço e do doente, a designação do citotóxico, o volume da preparação, a via de administração, a data e hora de preparação, condições de conservação e rubrica do manipulador. Após isto são então selecionados os medicamentos, na quantidade necessária, sendo que nesta fase se deve confirmar novamente se os fármacos e quantidades correspondem à prescrição, e são introduzidos os lotes no sistema informático. Todo o material é colocado num tabuleiro metálico e pulverizado com álcool etílico a 70% e colocado no *transfer*. Este é um compartimento que permite o envio de material do exterior e para a sala limpa, sendo que apenas uma das portas do *transfer* pode ser aberta de cada vez para garantir a qualidade e esterilidade do ar dentro da sala limpa. O farmacêutico, após equipar-se na pré-sala, entra na sala e desinfeta a bancada com álcool isopropílico estéril a 70% e prepara os citotóxicos. Após a preparação o farmacêutico rótula e envia as preparações para o exterior através do *transfer*. O farmacêutico que se encontra no exterior coloca um autocolante com uma sinalética específica para o fármaco na preparação, citotóxico, irritante ou vesicante, de acordo com a listagem de classificação afixada, realiza o acondicionamento das preparações num saco plástico próprio para o transporte de quimioterapia e coloca-as numa maleta hermética devidamente identificada.³ A maleta é transportada até ao hospital de dia e é então entregue ao enfermeiro, que assina os mapas dos doentes e regista a hora de entrega no impresso de registo de tempo de preparação e entrega de quimioterapia. Remanescentes que sobrem de citotóxicos, exceto aqueles que têm de ser reconstituídos, são acondicionados e aproveitados para uma próxima preparação, sendo-lhes atribuído um prazo de validade de 7 dias após abertura (dado que são usados sistemas na sua preparação que garantem esterilidade para se guardar os 7 dias) e estes remanescentes são anotados num ficheiro próprio. Enquanto estive neste setor, auxiliei regularmente na preparação de citotóxicos através do exterior, fornecendo o material necessário às preparações e realizando o acondicionamento. Também calculei o tempo de entrega das preparações e a média dos mesmos, sendo que este não deverá ser superior a 2h.

Para os doentes que realizam quimioterapia é feito um seguimento através de um ficheiro Excel. Neste está presente o protocolo de todos os doentes e no final de cada dia é inserida a data, número e dia do ciclo dos doentes que realizaram tratamento. No

final de cada dia também é anotado num ficheiro informático o número de doentes de cada serviço e o número de preparações preparadas. Semanalmente, é realizada uma validação dos cálculos de doses efetuadas pelo sistema informático. Para isto é selecionado um doente, preferencialmente um que inicie o tratamento, e é calculado manualmente a sua superfície corporal, a dose dos medicamentos que deve fazer e o volume de preparação correspondente a esta dose. Durante o meu estágio realizei esta verificação através destes cálculos.

4.1.2. Preparação de outras fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica

À semelhança do que acontece nos citotóxicos, o sistema modular é colocado em funcionamento pelo menos 30 minutos antes do início das preparações e após a estabilização do sistema é anotado a temperatura e a pressão das salas. Neste caso, a pressão da pré-sala deve estar entre 1-2 mmH₂O e a da sala principal entre 3-4 mmH₂O. O farmacêutico recebe e valida as prescrições das preparações estéreis e após validação é então efetuada a preparação.³

4.1.2.1. Soluções estéreis

As preparações de soluções estéreis são orientadas por uma ficha de preparação elaborada informaticamente, onde constam vários dados como o número de registo, data e hora da preparação, SC, identificação do doente e médico prescriptor, designação da preparação, quantidade a preparar, fórmula na qual constam os lotes de todos os medicamentos, técnica de preparação, prazo de utilização e rúbrica do manipulador. Para além disso é também elaborado um rótulo no qual consta a identificação dos SF, SC, doente e médico prescriptor, posologia, designação da preparação, via de administração, data de preparação, validade, condições de conservação e lote. O material é selecionado e tal como na preparação de citotóxicos, este é borrifado com álcool etílico a 70%, o manipulador equipa-se, desinfeta a bancada com álcool isopropílico estéril a 70% e procede à preparação. ³

4.1.2.2. Bolsas de nutrição parentérica

As bolsas de nutrição parentérica são constituídas por 3 compartimentos que se rompem na altura da sua preparação. Estes compartimentos incluem soluções de macronutrientes (glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos. As bolsas de nutrição parentérica podem ainda ser aditivadas, por exemplo com oligoelementos e vitaminas

(hidro e lipossolúveis). Neste caso a preparação é realizada na câmara de fluxo laminar de modo a garantir a esterilidade.³ Enquanto estive neste setor pude realizar a reconstituição e aditivação de algumas destas bolsas de nutrição parentérica. O farmacêutico verifica as prescrições dos doentes com bolsas e realiza a sua transcrição na aplicação informática selecionando o doente e os dias de preparação, e preenche a sua altura, peso, se é adulto ou pediátrico e qual a via de administração (veia central ou veia periférica). São inseridos os lotes de cada componente a utilizar e indicado o ritmo de perfusão e médico prescritor. Com todos esses dados é emitida a ficha de preparação e o rótulo. O farmacêutico seleciona então todo o material necessário, borrifando-o com álcool etílico a 70% caso necessária a preparação na câmara de fluxo, e procede à preparação. Estas preparações são sensíveis à luz sendo por isso acondicionadas num saco próprio fotoprotetor, no qual é colocado o rótulo.³ Uma vez preparadas, as bolsas são armazenadas na câmara frigorífica até serem entregues ao serviço requisitante pelo assistente operacional. No caso de uma bolsa não chegar a ser utilizada está poderá ser reaproveitada para outro doente caso ainda esteja no prazo de validade após reconstituição.

4.1.3. Controlo microbiológico

De modo a garantir a esterilidade das preparações é realizado regularmente um controlo microbiológico em ambos os sistemas modulares e nas preparações. São feitos controlos microbiológicos de “dedadas” das luvas, do ar da câmara de fluxo e da sala, e zaragatoas das superfícies da câmara e da sala com periodicidade definida para cada tipo de controlo.³ É ainda feito controlo microbiológico das preparações, sendo que para os o controlo dos citotóxicos, devido aos riscos inerentes a estes, é preparada uma mistura de água estéril com NaCl 0,9% nas mesmas condições das quais se preparam os citotóxicos, nas restantes preparações estéreis é enviada uma amostra da preparação final. Os resultados são arquivados num ficheiro informático.

4.2. Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis

No setor de farmacotecnia também é realizada a preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis. Estas são precedidas de uma prescrição médica, pedido de um serviço clínico ou de outro setor dos SF por via informática. A receção e preparação destes pedidos pode ser realizada por um farmacêutico ou TSDT afeto à farmacotecnia.³ No caso dos SF do CHUCB as preparações são realizadas por um TSDT no laboratório de farmacotecnia que está reservado para esse fim.

Antes de se proceder à preparação o manipulador assegura-se que todas as condições relativas à área de trabalho, matérias-primas e documentos se encontram cumpridas. Para cada manipulado é criada uma ficha de preparação através da aplicação informática, na qual se confirma a quantidade a preparar e se calcula as quantidades necessárias de cada componente, e se insere os lotes de cada matéria-prima. Na ficha de preparação consta a data, designação, quantidade e concentração (se aplicável) do manipulado, lote, fórmula, material e equipamento, técnica de preparação, ensaios de verificação, prazo de utilização e condições de conservação, modelo do rótulo e bibliografia. No final do processo, o farmacêutico efetua a validação da preparação, validando as matérias-primas e excipientes a usar, as respetivas quantidades e lotes, os cálculos necessários realizar, os ensaios de verificação do manipulado e o rótulo.³ Tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar nestas validações.

Mensalmente são enviadas para uma empresa externa 3 amostras de manipulados de forma aleatória para realizar um controlo microbiológico, tendo o cuidado de verificar se estes manipulados não foram enviados no mês anterior.³

4.3. Reembalagem de medicamentos

Nos SF é realizada a reembalagem de comprimidos e cápsulas para a DDIDU e para a distribuição em regime de ambulatório. São reembalados aqueles medicamentos que não se apresentem comercializados nas doses prescritas e os que são fornecidos em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente. Os medicamentos não fotossensíveis são reembalados no sistema automático de reembalagem FDS, o que permite uma preparação mais rápida da medicação individual. Os medicamentos fotossensíveis e citotóxicos são reembalados numa máquina semi-automática de reembalagem (MSAR) que permite a reembalagem em acondicionamento fotoprotetor. Apenas um único princípio ativo e lote é reembalado de cada vez de modo a não existir contaminação cruzada. Cada medicamento reembalado vem com o seu rótulo que identifica a substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, lote, laboratório e prazo de validade do medicamento original e reembalado, sendo que fora informação contrária no RCM do medicamento é atribuído um prazo de 6 meses após a reembalagem, e caso seja o caso um pictograma com a indicação de fracionamento.³

A reembalagem é realizada por um TSDT e o lote da reembalagem só é libertado após validação. O farmacêutico do setor de farmacotecnia realiza a validação da reembalagem, esta contempla a verificação de toda a manga do medicamento

reembalado, e dos elementos do rótulo comparando estes dados com uma folha de verificação emitida pelo sistema informático. As cartonagens das embalagens dos medicamentos são anexadas à folha como forma de comprovação e esta é arquivada. Da mesma maneira, o farmacêutico valida também o carregamento da FDS.³ Neste setor tive a oportunidade de realizar estas validações tanto da reembalagem como do carregamento. Qualquer não conformidade que seja identificada durante a validação é registada num impresso próprio de indicadores de qualidade e relatada noutro documento para esse efeito, tendo como objetivo detetar e corrigir possíveis problemas que existam.³ Durante uma validação identifiquei uma destas não conformidades, sendo que neste caso se tratava de um lote mal inserido.

4.4. Formação de derrames de citotóxicos

Durante o estágio assisti a uma formação sobre como atuar em caso de ocorrer um derrame de um fármaco citotóxico. Nesta, foi realizado um simulacro e demonstrou-se o protocolo a efetuar nestas situações. O hospital dispõe de kits de derrames de citotóxicos nos quais se encontra todo o material de proteção individual necessário tal como bata, luvas, touca e óculos de proteção, e o material para efetuar a limpeza e recolha dos resíduos, toalha, compressas, um detergente alcalino utilizado para neutralizar o citotóxico, pinça, pá e saco de plástico de cor vermelha.

5. Farmacocinética clínica

Dado a margem terapêutica estreita de certos fármacos, torna-se necessário realizar o doseamento sérico destes para ajustar a posologia e garantir que as concentrações plasmáticas estejam dentro desse intervalo. Nos SF do CHUCB realiza-se a monitorização de alguns fármacos entre eles, antibióticos como a vancomicina e a gentamicina.

Durante o meu período de estágio neste setor tive a oportunidade de acompanhar o processo de monitorização de alguns doentes com vancomicina. Nestes casos, a partir do doseamento das concentrações séricas de vancomicina em vale e dos dados do doente como o peso, altura, idade e *clearance* de creatinina é estimado o volume de distribuição, *clearance* e o tempo de semivida do fármaco em questão e as concentrações do fármaco esperadas no próximo pico, vale e intermédias. Assim, com esta informação, o farmacêutico propõe o regime posológico mais adequado para manter as concentrações séricas dentro da margem terapêutica.

6. Farmacovigilância

De modo a detetar e notificar reações adversas a medicamentos (RAM) os SF realizam uma farmacovigilância ativa, sendo que nesta há uma intervenção pró-ativa por parte dos farmacêuticos. Esta forma de farmacovigilância é implementada principalmente a fármacos sujeitos a monitorização adicional, os quais ainda não têm muitas informações no Resumo das Características do Medicamento (RCM) relativamente a RAM, e em novos fármacos introduzidos no guia farmacoterapêutico do hospital.³ De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, caso sejam detetadas RAM graves ou inesperadas estas devem ser notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância através do Portal RAM.^{3,5}

Durante o estágio participei na farmacovigilância ativa do medicamento Remdesivir, utilizado como tratamento para o COVID-19. Para isto preenchi impressos para doentes que tomaram este medicamento. Nesses impressos colocam-se dados como data de início e fim da terapêutica e assinala-se que RAM o doente apresentou numa tabela com as RAM já descritas para esse medicamento.

Tive também oportunidade de colaborar num processo de farmacovigilância, em que o doente apresentava fibrose pulmonar. O médico entrou em contacto com os SF uma vez que suspeitou que esta poderia ser uma RAM à substância ativa nicergolina. Para posteriormente se fazer a notificação, reuni os dados do doente em questão e confirmei se na medicação habitual desse doente haveria mais algum fármaco capaz de causar essa reação.

7. Informação de medicamentos

A crescente complexidade de terapêutica e grande número de novos medicamentos requer a criação de um centro de informação de medicamentos nos SF, que compilam e tratam a informação científica sobre medicamentos e a transmitem a outros profissionais de saúde.^{1,16}

Os SF do CHUCB dispõem de um serviço de informação médica com o objetivo de promover o uso seguro, eficaz e económico dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos nos doentes, através de informação ativa ou passiva.³

Durante o meu estágio realizei várias tarefas relacionadas com a informação de medicamentos. No setor de dose unitária participei na elaboração de tabelas de

equivalências terapêuticas. Estas tabelas são feitas para uma dada classe de fármacos e reúnem as doses equipotentes de cada fármaco nessa classe, por exemplo uma dose de 10 mg de atorvastatina equivale a uma dose de 20 mg de sinvastatina. Assim, o uso destas tabelas permite uma alteração mais fácil entre a medicação habitual de cada doente e aquela disponível no hospital.

Nem todas as indicações dos medicamentos descritas no RCM se encontram financiadas e aprovadas para uso hospitalar. Os SF contêm numa pasta partilhada documentos para alguns medicamentos em que se comparam as indicações no RCM e as suas indicações financiadas, durante o meu período no setor de logística e aquisição revi todos estes ficheiros verificando se estes de encontravam atualizados, e fiz novos documentos para alguns medicamentos introduzidos mais recentemente no CHUCB.

Neste setor desenvolvi também ficheiros em formato Excel com informação relativamente ao custo por dose, custo mensal, e custo anual do tratamento de diversos fármacos, tais como infliximab e adalimumab, tendo em conta as diversas doses e posologias.

8. Visita médica

Os farmacêuticos do setor de dose unitária também participam em visitas clínicas aos diversos serviços do hospital. Nestas visitas, os farmacêuticos integram uma equipa multidisciplinar com médicos, enfermeiros, assistentes sociais, entre outros profissionais.

Durante as visitas é discutido o diagnóstico, situação atual, prognóstico e terapêutica farmacológica de cada doente internado no dado serviço. O farmacêutico tem um papel importante na discussão da terapêutica dos doentes uma vez que pode esclarecer quaisquer dúvidas relativamente à indicação, dose e posologia dos medicamentos tendo em conta o caso clínico do doente.

Neste setor tive a oportunidade de assistir a uma visita realizada na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais.

9. Ensaaios clínicos

Os farmacêuticos hospitalares têm ainda como função a participação nos ensaios clínicos e estão encarregues do circuito dos medicamentos destinados a estes.¹ Os ensaios clínicos são definidos, pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho, como sendo qualquer investigação realizada no ser humano para verificar efeitos farmacológicos, farmacocinéticos ou farmacodinâmicos de medicamentos experimentais, a fim de confirmar segurança ou eficácia.^{17,18}

Os SF do CHUCB dispõem de um gabinete para apoio ao Setor de Ensaaios Clínicos (SEC) no qual se realiza o atendimento dos participantes dos ensaios clínicos e se armazena a medicação e toda a documentação relativa aos ensaios clínicos em curso. É de referir que os documentos relativos a um ensaio clínicos devem ser guardados durante pelo menos 15 anos após a conclusão do ensaio.¹⁹

Estão afetos farmacêuticos em tempo parcial ao SEC no qual realizam várias funções como participar nas reuniões de ensaios clínicos com a equipa de investigação, colaborar com esta para definir os procedimentos internos, gerir toda a medicação experimental, mantendo registos da dispensa, inventário, devolução e inutilização com as datas, quantidade, lote e prazo de validade e garantir o armazenamento desta com as condições definidas. Os farmacêuticos afetos a este setor também mantêm o resto da equipa informada sobre as atividades do SEC para que os mesmos saibam como atuar em situações de urgência.³

Antes de participarem num ensaio clínico, deve-se assegurar que os SF dispõem de todas as condições necessárias à sua realização. Para isto é realizada uma reunião inicial com o objetivo de conhecer o protocolo do ensaio e identificar os procedimentos associados a este, bem como identificar todos os elementos da equipa que realiza o ensaio clínico, conhecer as datas de início e fim de recrutamento previstas e o número de participantes esperados.³

A receção da medicação de ensaio clínico é realizada exclusivamente pelos farmacêuticos afetos a este setor, garantindo que se cumprem todos os procedimentos específicos do protocolo do ensaio. O farmacêutico mantém o registo da receção da medicação e sempre que esta seja acompanhada de um equipamento de monitorização da temperatura é verificado se ocorreu algum desvio desta durante o transporte e esta verificação é documentada.³

As prescrições são realizadas em formulário específico para cada protocolo, assegurando assim que contém toda a informação relevante necessária. O farmacêutico efetua a dispensa de acordo com a prescrição e regista essa dispensa nos formulários existentes para esse efeito. Sempre que possível o farmacêutico do ensaio pede dupla-confirmação a outro farmacêutico antes de efetuar a dispensa. De modo a garantir o cumprimento do protocolo, no que respeita à adesão à terapêutica, segurança do participante e devolução da medicação, o farmacêutico presta informação verbal e escrita ao participante do ensaio clínico, sob a forma de autocolantes ou folhetos informativos. Aquando da devolução da medicação, o farmacêutico avalia a *compliance* e o cumprimento do procedimento do ensaio. A medicação devolvida é armazenada num armário específico aguardando a sua contabilização e recolha pelo promotor para destruição. A destruição é acordada com o promotor, que normalmente é responsável por esta. No entanto nos casos em que a medicação possa constituir um perigo para a saúde pública a destruição pode ser assegurada pelo CHUCB.³

10. Comissões

10.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica

A Comissão de Farmácia e Terapêutica é regida pelo Despacho nº 2325/2017, de 17 de março. Esta comissão é composta por médicos e farmacêuticos em paridade, 3 de cada, sendo que um dos elementos é elo de ligação à PPCIRA (Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos). A CTF pode ainda incluir outros profissionais como membros consultivos ou executivos. O presidente da CTF é o diretor clínico ou um dos seus adjuntos ou quem for delegado. A composição é nomeada pelo diretor clínico e pelo diretor dos SF.^{3,20}

A CFT age como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os SF, elabora e atualiza o Guia Farmacoterapêutico, emite pareceres e relatórios sobre os medicamentos a incluir no guia, vela o cumprimento do FNM e suas adendas. Ainda se pronuncia sobre a correção da terapêutica de doentes, quando solicitado, aprecia os custos da terapêutica submetidos com cada serviço hospitalar, elabora a lista de medicamentos de urgência que deve existir nos serviços, promove a elaboração de protocolos terapêuticos, divulga normas de orientação clínica e elabora anualmente o relatório e plano de atividades.^{3,20}

10.2. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) tem como objetivos assegurar a articulação e partilha de informação entre a CFT de hospitais do SNS (Serviço Nacional de Saúde) e das Administrações Regionais de Saúde (ARS), promover a elaboração e aprovar critérios de utilização de medicamentos no FNM, elaborar protocolos de utilização de medicamentos, monitorizar o cumprimento dos critérios de utilização dos medicamentos, elaborar estratégias de promoção do uso racional do medicamento, emitir pareceres solicitados pelo INFARMED em matérias relacionadas com a utilização de medicamentos no SNS.²¹

10.3. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos

Considerando que, Portugal é um dos países da União Europeia com uma das mais elevadas taxas de infeção associada aos cuidados de saúde foi criado o PPCIRA, pelo Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro.^{22,23} Os objetivos deste programa são, a redução da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos.^{22,23} Tendo em conta estes objetivos foram criados grupos de coordenação regional e local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCR-PPCIRA e GCL-PPCIRA). O CHUCB inclui um GCL-PPCIRA com a missão de prevenir, detetar e controlar as infeções no hospital, em articulação com os vários departamentos, serviços, unidades e demais órgãos técnicos.²⁴

11. Conclusão

Neste estágio tive a oportunidade de acompanhar e realizar várias tarefas desempenhadas pelos farmacêuticos hospitalares nas diversas áreas em que operam, o que me forneceu uma ampla visão das responsabilidades e importância que este profissional de saúde tem dentro do ambiente de um hospital.

Através das diversas tarefas que desempenhei ao longo de todo o estágio pude adquirir novos conhecimentos, nomeadamente no que toca à medicação de uso exclusivo hospitalar e aprofundar os que já tinha obtido ao longo do meu percurso académico, pela sua aplicação num contexto prático como por exemplo ao verificar prescrições e efetuar reconciliação terapêutica.

Assim, os SF hospitalares desempenham uma função fulcral para o bom funcionamento de um hospital, zelando pela melhoria da sua qualidade de vida dos doentes através do uso correto do medicamento, que não seria possível sem a integração do farmacêutico hospitalar numa equipa multidisciplinar.

12. Referências

1. Brou M, Feio J, Mesquita E, et al. *Manual Da Farmácia Hospitalar - Conselho Executivo Da Farmácia Hospitalar.*; 2005.
2. Comissão de Farmácia e Terapêutica do CHUCB. *Procedimentos e Internos e Operativos.*; 2022.
3. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimentos Internos e Operativos.*; 2022.
4. MVO Portugal - Sistema de verificação de medicamentos. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://mvoportugal.pt/pt/sistema-de-verificacao-de-medicamentos>
5. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Acedido a Jul. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>
6. Dinis E, Capoulas M, Neves V. *Manual de Gases Medicinais -Conselho Do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.*; 2012.
7. Conselho Directivo do INFARMED. Deliberação n.º 56/CD/2008, de 21 de fevereiro. Acedido a Jul. 21, 2022. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-A_Delib_56_2008.pdf
8. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar Capítulo D: Distribuição.*; 2021.
9. Iglésias-Ferreira P. Reconciliação da medicação: Um conceito aplicado ao hospital. *Boletim do CIM.* Publicado em 2013. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.106_reconciliacao_da_medicao_um_conceito_aplicado_ao_hospital_consulta_farmaceutica_de_revisao_de_medicao_9863584205a12ec698cec5.pdf
10. Saúde. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22,. Acedido a Jul. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/48-2016-73934158>
11. Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro. Despacho n.º 13447-B/2015, de 20 de novembro. Diário da República n.º 228/2015, 1º Suplemento, Série II de 2015-11-20. Acedido a Jul. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/13447-b-2015-71066529>
12. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Acedido a Jul. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>
13. Presidência do Conselho de Ministros. Portaria n.º 981/98 (2.ª Série), de 18 de setembro. Diário da República n.º 216/1998, Série II de 1998-09-18. Acedido a Jul. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/981-2386496>
14. Ministério da Justiça. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12. Acedido a Jul. 20, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-regulamentar/61-1994-619306>

15. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro. *Diário da República n.º 251/2000, Série II de 2000-10-30*. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho-conjunto/1051-2000-3623673>
16. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*.; 1999.
17. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16. Acedido a Jul. 23, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024>
18. Assembleia da República. Lei n.º 73/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. Acedido a Jul. 23, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-69879383>
19. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Diário da República n.º 32/2013, Série I de 2013-02-14. Acedido a Jul. 23, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/20-2013-258706>
20. Saúde - Gabinete do Ministro. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/2325-2017-106619399>
21. Infarmed - Formulário Nacional de Medicamentos. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/Competencias>
22. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde. Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro. Diário da República n.º 229/2013, Série II de 2013-11-26. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/15423-2013-2965166>
23. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde. Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro. Diário da República n.º 38/2013, Série II de 2013-02-22. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/2902-2013-1937340>
24. GCL – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos – CH | Cova da Beira. Acedido a Jul. 21, 2022. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/comissao-de-controlo-e-infecao-hospitalar/>

Anexos

Nº da Lote do Medicamento Manipulado	Data de preparação	Operador	Nome do cliente	Conteúdo do cliente	Nome do prescritor	Medicamento	Quantidade total do medicamento (mg)	Observações
42_2022	26/02/2022	Natália				Creme de Permetrina a 1%		POSOLOGIA: APLICAR NO CORPO TODO A NOITE, 1 DIA, REPETE 1 DIA APÓS 1 SOB SEMANA.

Matérias-primas	Lote / Validade	Origem	F. embalagem	Quantidade para 100 ml	Quantidade usada	Operador	Supervisor
Permetrina	21300 704-2004-26/08-2022	Fagron		5,31	12,73	Natália	José Damantino
GLUCERINA	813082 81388/04-2022	LABOLIVE		QSP	QSP	Natália	José Damantino
ATL CREME	710059/09-2022	EVOL		QSP 100 GRAMAS	QSP 240 GRAMAS	Natália	José Damantino

Técnica de preparação	Operador	Supervisor
1. VERIFICAR O ESTADO DE LIMPEZA DA BANCADA E DO MATERIAL A UTILIZAR	Natália	JOSÉ DAMANTINO
2. PESAR A PERMETRINA (12,73 GRAMAS) EM BALANÇA DE PRECISÃO, FUNDIR A PERMETRINA A 50°C	Natália	JOSÉ DAMANTINO
3. AGITANDO DE MODO A ATINGIR A TEMPERATURA AMBIENTE, ADICIONAR A QUANTIDADE MÍNIMA DE GLUCERINA, DE MODO A OBTER UMA DISPENSAÇÃO HOMOGÊNEA.	Natália	JOSÉ DAMANTINO
4. ADICIONAR AOS POUCOS, 20 GRAMAS DO CREME-BASE (ATL), AGITANDO LENTAMENTE DE MODO A OBTER UMA MISTURA HOMOGÊNEA.	Natália	JOSÉ DAMANTINO
5. ADICIONAR AOS POUCOS, 100 GRAMAS DO CREME-BASE (ATL), AGITANDO LENTAMENTE DE MODO A OBTER UMA MISTURA HOMOGÊNEA.	Natália	JOSÉ DAMANTINO
6. TRANSFERIR PARA RECIPIENTE PRIMEIAMENTE TAPADO JOE MODO A VERIFICAR A QUANTIDADE DE CREME-BASE, ADICIONAR, PARA COMPLETAR A MASSA DE 240 GRAMAS.	Natália	JOSÉ DAMANTINO
7. ADICIONAR A RESTANTE QUANTIDADE DE CREME-BASE, POUCO A POUCO SOB AGITAÇÃO LENTA.	Natália	JOSÉ DAMANTINO
8. AGITAR LENTAMENTE ATÉ COMPLETA HOMOGENEIZAÇÃO E OBTENÇÃO DE CREME COM CONSISTÊNCIA ADEQUADA E ASPECTO HOMOGÊNEO	Natália	JOSÉ DAMANTINO
9. PROCEDER AO CONTROLE DE QUALIDADE (QSP, CAPÍTULO 3.1, PONTO 7)	Natália	JOSÉ DAMANTINO
10. EMBALAR E ROTULAR, LAVAR E SECAR O MATERIAL UTILIZADO	Natália	JOSÉ DAMANTINO
11. REPETIR TODO O PROCEDIMENTO PARA PREPARAR MAIS 240 GRAMAS	Natália	JOSÉ DAMANTINO

Embalagem	Capacidade da embalagem	Nº da lote	Origem	Operador
CAIXA PLÁSTICA LINGUATOR	200-280		FAGRON	Natália

Verificação	Essen	Especificação	Resultado	Supervisor	Aprovado	Registrado
COR		BRANCA	CONFORME	Natália	JOSÉ DAMANTINO	
ODOR		PRÓPRIO DO VEÍCULO	CONFORME	Natália		
ASPECTO		HOMOGÊNEO	CONFORME	Natália		
UMIDIFICAÇÃO DE MASSA		MAS DU MENOS 9%	CONFORME	Natália		

Aprovação do Diretor Técnico ou Substituto

Aprovado	Data
JOSÉ DAMANTINO	26/02/2022

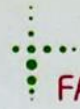
Anexo 1 - Ficha de preparação de um manipulado

Farmácia Diamantino Direção Técnica: Dr. José Diamantino Rua dos Três lagares 16 - 6230-421 Fundão 275771055 farmacia.diamantino@grupo-holon.pt	Utente: Médico: PVP: 44,15€ Medicamento Comparticipado pelo SNS: N Lote: 41_2022 Data de Preparação: 28/02/2022 Prazo de Utilização: 28/03/2022 Condições de Conservação: MANTER À TEMPERATURA AMBIENTE, AO ABRIGO DA LUZ E DA HUMIDADE Precauções: SEM EXTERNAR MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS
Creme de Permetrina a 5% Permetrina - 12,73 gramas Creme base - qpb 240 gramas	
Quantidade dispensada: 240g	

Anexo 2 - Rótulo de um medicamento manipulado

Matérias-primas	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (sem IVA)	Quantidade unitária	Preço da quantidade unitária	Quantidade pesada	Factor multiplicativo	Preço da matéria prima usada na preparação
Ácido Bórico	100	1,82	1	0,0182	3	3,2	0,12872
Alcool a 70% (VP)	200	0,05	1	0,0025	82,2	1,8	0,34350
	1	1	1	1	1	0	0
			1	#DEVIS			#DEVIS
			1	#DEVIS			#DEVIS
			1	#DEVIS			#DEVIS
			1	#DEVIS			#DEVIS
			1	#DEVIS			#DEVIS
			1	#DEVIS			#DEVIS
						Subtotal A	0,47222
Honorários de Manipulação	Forma Farmacéutica	Quantidade	Factor F (euros)	Factor multiplicativo	Valor		
Valor referente à quantidade base	Forma Farmacéutica Líquida	1	5,11	3	15,33		
Valor adicional			5,11		0		
						Subtotal B	15,33
Material de embalagem	Preço de aquisição sem IVA	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor			
Frasco Corde Gota	1,01	1	1,2	1,212			
			1,2	0			
			1,2	0			
			1,2	0			
						Subtotal C	1,212
Preço final do Manipulado:	1.3 a (A+B+C)	22,110740					
	(+I) IVA	1,3090044					
	Preço Final	23,419744					

Anexo 3 - Cálculo do preço de um medicamento manipulado



FARMÁCIAS HOLON

um dia todas serão assim

CARTA DE REFERENCIAÇÃO AO MÉDICO

Data: ___/___/___

Exmo(a). Sr(a). Dr(a). _____

IDENTIFICAÇÃO DO UTENTE

Nome: _____ Idade: _____ Contacto: _____

MOTIVOS DE REFERÊNCIA À CONSULTA MÉDICA

TERAPÊUTICA ATUAL (medicamento, forma farmacêutica e dosagem)	POSOLOGIA PRESCRITA

DETERMINAÇÕES NA FARMÁCIA:

Data: ___/___/___

IMC (kg/m ²)	PA esq (mmHg)	CT (mg/dl)	FEV ₁
PC (cm)	PA dto (mmHg)	C-LDL (mg/dl)	FVC
Glicemia (mg/dl)	Pulso (bpm)	C-HDL (mg/dl)	FEV ₁ /FVC
HbA _{1c} (%)	INR	TG (mg/dl)	

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA EFETUADA:

PARA QUALQUER INFORMAÇÃO ADICIONAL, CONTACTAR:

Farmácia: _____

Farmacêutico(a): _____

Contacto: _____

O/A Farmacêutico/a,

ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HADS)

DE ZIGMUND E SNAITH

1. A - Sinto-me tenso(a) ou nervoso(a):		8. D - Sinto-me mais lento(a), como se fizesse as coisas mais devagar:	
Quase sempre	3	Quase sempre	3
Muitas vezes	2	Muitas vezes	2
Por vezes	1	Por vezes	1
Nunca	0	Nunca	0
2. D - Ainda sinto prazer nas coisas de que dantes gostava		9. A - Fico de tal forma apreensivo(a) (com medo) que até sinto um aperto no estômago:	
Tanto como antes	0	Nunca	0
Não tanto como agora	1	Por vezes	1
Só um pouco	2	Muitas vezes	2
Quase nada	3	Quase sempre	3
3. A - Tenho uma sensação de medo, como algo terrível estivesse para acontecer:		10. D - Perdi o interesse em cuidar do meu aspeto físico:	
Sim, e muito forte	3	Completamente	3
Sim, mas não muito forte	2	Não dou a atenção que devia	2
Um pouco, mas não me aflige	1	Talvez cuide menos que antes	1
De modo algum	0	Tenho o mesmo interesse de sempre	0
4. D - Sou capaz de rir e ver o lado divertido das coisas:		11. A - Sinto-me de tal forma inquieto(a) que não consigo estar parado(a):	
Tanto como antes	0	Muito	3
Não tanto como antes	1	Bastante	2
Muito menos agora	2	Não muito	1
Nunca	3	Nada	0
5. A - Tenho a cabeça cheia de preocupações:		12. D - Penso com prazer nas coisas que podem acontecer no futuro:	
A maior parte do tempo	3	Tanto como antes	0
Muitas vezes	2	Não tanto como antes	1
Por vezes	1	Bastante menos agora	2
Nunca	0	Quase nunca	3
6. D - Sinto-me animado(a):		13. A - De repente tenho sensações de pânico	
Nunca	3	Muitas vezes	3
Poucas vezes	2	Bastantes vezes	2
De vez em quando	1	Por vezes	1
Quase sempre	0	Nunca	0
7. A - Sou capaz de estar descontraidamente sentado(a) e sentir-me relaxado(a):		14. D - Sou capaz de apreciar um bom livro ou um programa de rádio ou televisão:	
Quase sempre	0	Muitas vezes	0
Muitas vezes	1	De vez em quando	1
Poucas vezes	2	Poucas vezes	2
Nunca	3	Quase nunca	3
Normal	0-7		
Límite	8-10		
Elevado	11-21		

IMP.1115 v6
26/02/2022

Anexo V - Manual do Serviço | Cessação Tabágica

V

Anexo 5 - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão de Zigmund e Snaith