



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**A funcionalização de esteroides com heterociclos
no desenvolvimento de potenciais inibidores da
glicoproteína-P
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Carmo Isabel Costa Fernandes Madaleno dos Santos

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, outubro de 2017

“Temos a permissão de ser exatamente quem somos?”

Nina Simone

Agradecimentos

À minha família, nomeadamente aos meus pais, aos meus irmãos e às minhas avós, que me apoiaram nas decisões que tomei e me deram a oportunidade de me dedicar a elas.

Ao André, por toda a amizade, carinho, tolerância e confiança que me demonstrou todos os dias.

Aos meus colegas e amigos de laboratório, especialmente ao Octávio e à Mariana, não só por toda a ajuda e conhecimentos transmitidos, mas também pela amizade e paciência.

À Rita e à Filipa, por não me terem deixado desanimar e me mostrarem que sou capaz.

Aos meus amigos, nomeadamente a Leonor, a Ana Teresa, o José, o Nuno, o Fábio Nunes, o Fábio Jesus, a Áurea, a Kelly, a Marisa, o Gonçalo Nina, a Catarina e o Rodrigo.

Ao Professor Samuel Silvestre, por me ter aceitado como orientanda, por ter acreditado nas minhas capacidades e me ter dado autonomia e confiança.

Ao Professor Gilberto Alves, por ter aceitado ser meu coorientador.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, por todos os conhecimentos transmitidos e toda a disponibilidade e simpatia demonstradas para comigo.

À equipa da Farmácia São Cosme, por todos os conhecimentos, disponibilidade e amabilidade para comigo, não só no estágio final, mas durante todo o restante percurso académico.

A todos os meus professores do mestrado integrado em ciências farmacêuticas, com os quais sei que posso contar mesmo após findada esta etapa.

Resumo

O presente trabalho diz respeito às três vertentes incluídas na unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo refere-se à experiência profissional em farmácia comunitária, desenvolvida na Farmácia São Cosme, Covilhã, nomeadamente sobre as estratégias de gestão e controlo de qualidade adotadas na farmácia, a intervenção do farmacêutico relativamente aos utentes e ao medicamento, assim como as atividades desenvolvidas durante o estágio.

O segundo capítulo aborda a experiência profissional em farmácia hospitalar, desenvolvida nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, na qual fui integrada como membro ativo da equipa. Ao longo do capítulo são descritos procedimentos adotados pelos serviços farmacêuticos e processos de controlo de qualidade, baseados na legislação em vigor, no Manual de Boas Práticas e na experiência dos profissionais, assim como as atividades desenvolvidas durante o estágio.

No terceiro capítulo encontra-se descrito o trabalho de investigação realizado no laboratório de síntese química, do Centro de Investigação em Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, Covilhã. Este trabalho inclui uma pequena introdução à importância e ao mecanismo de ação da glicoproteína-P (P-gp), uma proteína de efluxo da família de transportadores ABC. A P-gp é expressa como mecanismo de defesa contra agentes patogénicos e xenobióticos no organismo de mamíferos, mas quando sobreexpressa é responsável pela ocorrência do fenótipo de resistência multifarmacológica (MDR) em muitos tipos de doenças. Portanto, um dos mecanismos para reverter a MDR consiste na inibição da P-gp. Desta forma, procedeu-se à síntese química dos derivados 5 α -indole dos esteroides progesterona e propionato de testosterona e realizou-se a avaliação biológica da citotoxicidade destes esteroides sobre as linhas celulares tumorais PC-3 e MCF-7 e da sua capacidade de inibição da P-gp usando a linha celular MDCK-MDR1, que sobreexpressa esta proteína. Por fim, procedeu-se à avaliação *in silico* da interação entre os compostos e a P-gp, através da técnica de *docking* molecular. Os compostos não demonstraram capacidade inibitória nas concentrações usadas (10 μ M e 50 μ M). A introdução do indole na posição 5 α , assim como a cadeia lateral em C17 parecem não influenciar o modo de interação com a proteína, na zona transmembranar.

Palavras-chave

Farmácia comunitária, farmácia hospitalar, resistência multifarmacológica, glicoproteína-P, esteroides.

Abstract

The present work is related to the three working areas of the curricular unit “Internship” of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter refers to the professionalizing experience in community pharmacy, done at Farmácia São Cosme, Covilhã, namely the strategies of management and quality control adopted by the pharmacy, the intervention of the pharmacist towards the user and the medicine, and the activities and skills acquired during the internship.

The second chapter is concerned to the internship in hospital pharmacy, held in Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, in which I was integrated as an active member of the team. In this chapter, are described the procedures used by the pharmacy, based on the legislation, the Good Practices Guide and the experience of each professional, and the skills and activities developed during this period.

In the third chapter is described the investigation work, developed in the chemical synthesis laboratory, of the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior. The work includes an introduction about the mechanism of action and interaction of P-glycoprotein (P-gp), an efflux protein that belongs to ABC family. P-gp is expressed as a defense mechanism against xenobiotics and pathogens, but when overexpressed it is responsible for multidrug resistance (MDR) phenotype in multiple diseases. And so, an approach to revert MDR is to inhibit P-gp, which remains a challenge though the long years of investigation. For that, in this work were synthesized the indole 5 α -derivatives of progesterone and testosterone propionate, and the compounds were assessed with respect to their cytotoxicity in PC-3 and MCF-7 tumor cell lines and the capacity to inhibit P-gp in MDCK-MDR1. Finally, the interaction between compounds and P-gp were assessed through in silico studies, namely molecular docking. The compounds didn't show inhibitory capacity in the studied concentrations (10 μ M and 50 μ M). The introduction of an indole moiety in position 5 α , and the lateral chain in position C17 seems not to interfere on the interaction pattern with the protein, in its transmembrane zone.

Keywords

Community pharmacy, hospital pharmacy, multidrug resistance, P-glycoprotein, steroids.

Índice

Capítulo 1 - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária.....	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia	1
2.1. Princípios básicos da legislação farmacêutica.....	1
2.2. Localização e horário da Farmácia São Cosme	2
2.3. A equipa da Farmácia São Cosme	3
2.4. Instalações	4
2.4.1. Espaço exterior	4
2.4.2. Espaço interior	5
2.5. Sistema informático	7
3. Informação e documentação científica.....	8
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	10
5. Aprovisionamento e armazenamento	12
5.1. Gestão de encomendas: tipos de encomenda, seleção do fornecedor e critérios de aquisição	12
5.2. Receção e conferência das encomendas	14
5.3. Margens de comercialização e cálculo do PVP	15
5.4. Armazenamento.....	16
5.5. Controlo dos prazos de validade	17
5.6. Controlo da temperatura e humidade	17
5.7. Devolução ao fornecedor	17
5.8. Quebras.....	18
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	18
6.1. Farmacovigilância	20
6.2. VALORMED	21
7. Dispensa de Medicamentos	21
7.1. A prescrição médica.....	22
7.2. Comparticipações.....	23
7.3. A venda de genéricos em Portugal	25
7.4. Venda de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEPs)	25
8. Indicação farmacêutica e automedicação	26
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	27
9.1. Dispositivos médicos	27
9.2. Dermofarmácia, cosmética e higiene	28
9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais.....	29
9.4. Medicamentos de uso veterinário.....	29
10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....	30
10.1. Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos.....	30

10.2. Administração de vacinas.....	31
11. Preparação de medicamentos	31
12. Contabilidade e gestão.....	32
12.1. Envio de documentos ao Centro de Conferência de Faturas da Maia	32
12.2. Comunicação dos movimentos dos MEPs	33
12.2.1. Receção de resumo das encomendas pelos fornecedores	34
12.3. O pagamento aos fornecedores.....	34
13. Conclusão.....	35
14. Referências.....	36
Capítulo 2 - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar	37
1. Introdução	37
2. Organização dos Serviços Farmacêuticos.....	38
2.1. Apresentação dos Serviços Farmacêuticos	38
2.2. O sistema informático	38
3. Gestão e logística dos Serviços Farmacêuticos.....	38
3.1. Seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos	39
3.2. Aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos.....	39
3.2.1. Pedidos de Autorização de Utilização Excecional	40
3.3. Receção dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos e matérias-primas	40
3.4. Armazenamento.....	41
3.5. Controlo de qualidade	43
4. Distribuição.....	44
4.1. Distribuição a partir do armazém central	44
4.1.1. Distribuição tradicional ou clássica	44
4.1.2. Sistema de reposição de níveis de <i>stock</i>	44
4.1.3. Distribuição semiautomática através de sistemas <i>Pyxis</i>	45
4.1.4. Reposição e transferências para os outros setores dos SF	45
4.2. Sistema de distribuição individual diária em dose unitária	45
4.3. Distribuição de medicamentos no setor de ambulatório	49
4.3.1. Outros sistemas de distribuição assegurados no setor de distribuição em ambulatório.....	54
4.3.1.1. Distribuição de medicamentos para hospital de dia e consulta externa	54
4.3.1.2. Distribuição de hemoderivados.....	54
4.3.1.3. Distribuição de MEPs	55
5. Farmacotecnia	56
5.1. Preparação de estéreis	57
5.1.1. Preparação de citotóxicos e biológicos.....	57
5.1.2. Preparação de nutrição parentérica e misturas intravenosas	60
5.1.3. Controlo de qualidade	61
5.2. Preparação de manipulados não estéreis.....	61

5.3. Preparação de água purificada.....	63
5.4. Reembalagem	63
6. Farmácia clínica	65
6.1. Participação farmacêutica na visita/reunião clínica	65
6.2. Reconciliação terapêutica	66
6.3. Informação do medicamento	66
7. Farmacocinética	67
8. Farmacovigilância	68
9. Intervenções farmacêuticas	69
10. Ensaios clínicos	69
11. Sistema de gestão do risco	70
12. Objetivos e indicadores de qualidade	71
13. Conclusão.....	71
14. Referências.....	72
Capítulo 3 - A funcionalização de esteroides com heterociclos no desenvolvimento de potenciais inibidores da glicoproteína-P.....	73
1. Introdução	73
1.1. A glicoproteína-P	73
1.2. A inibição da P-gp	77
1.3. Avaliação biológica dos compostos face à P-gp	79
1.4. A interação dos esteroides com a P-gp	80
2. Objetivos.....	82
3. Seção experimental	82
3.1. Síntese química	82
3.1.1. Materiais e equipamentos.....	82
3.1.2. Procedimentos experimentais.....	83
3.1.2.1. Síntese de pregna-4,6-dieno-3,20-diona a partir da oxidação da pregnenolona, via DDQ/TEMPO	83
3.1.2.2. Adição nucleofílica ao esteroide, com recurso a catalisador e aquecimento convencional.	84
3.2. Avaliação biológica <i>in vitro</i>	85
3.2.1. Avaliação <i>in vitro</i> da citotoxicidade	85
3.2.1.1. Linhas celulares e condições de cultura	85
3.2.1.2. Preparação das soluções de compostos.....	86
3.2.1.3. Ensaio MTT	86
3.2.2. Ensaio de acumulação intracelular da rodamina 123	87
3.3. Avaliação <i>in silico</i>	88
4. Discussão de resultados	88
4.1. Síntese química	88
4.2. Avaliação biológica	90
4.3. Avaliação <i>in silico</i>	94

5. Conclusões	96
6. Referências	97
Anexos	101

Lista de Figuras

Capítulo 3

Figura 1: Representação esquemática da P-gp.	74
Figura 2: Esquema de um NBD.	74
Figura 3: Representação esquemática do mecanismo de transporte da P-gp.	75
Figura 4: Esqueleto pregnano.	81
Figura 5: Reação de oxidação da pregnenolona, via DDQ/TEMPO.	83
Figura 6: Reação de adição nucleofílica do indole à progesterona.	84
Figura 7: Reação de adição nucleofílica do indole ao propionato de testosterona.	84
Figura 8: Reação (provável) da adição nucleofílica do indole ao pregnano-4,6-dieno-3,20-diona.	85
Figura 9: Viabilidade das células PC-3 após exposição aos compostos.	91
Figura 10: Viabilidade das células MCF-7 após exposição aos compostos.	91
Figura 11: Viabilidade das células MDCK-MDR1 após exposição aos compostos.	92
Figura 12: Acumulação intracelular da rodamina 123, após exposição aos compostos.	93
Figura 13: Interação entre a progesterona e o TMD da P-gp.	95

Lista de Tabelas

Capítulo 3

Tabela 1: Resumo das reações efetuadas.	89
Tabela 2: Valores de IC_{50} determinados com base nos resultados dos ensaios MTT.	92
Tabela 3: Energias de ligação máxima e mínima de cada composto à P-gp.	95

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Auxiliar operacional
ATC	Anatômica-Terapêutica-Química (Classificação)
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
DCI	Denominação Comum Internacional
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-benzoquinona
DGS	Direção Geral da Saúde
DMSO	Dimetilsulfóxido
FBS	Soro Fetal Bovino
FEFO	Do inglês “ <i>first expire-first out</i> ”
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
JCI	Do inglês “ <i>Joint Commission International</i> ”
MDR	Do inglês “ <i>Multi-Drug Resistance</i> ”/Resistência Multifarmacológica
MEP	Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MTT	3-(4,5-Dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio
NBD	Do inglês “ <i>Nucleotide Binding Domain</i> ”
NOC	Normas de Orientação Clínica
NP	Nutrição Parentérica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Do inglês “ <i>Phosphate buffered saline</i> ”
P-gp	Glicoproteína-P
PME	Prescrição Médica Eletrónica
PVA	Preço de venda ao armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação adversa ao Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RT-PCR	Do inglês, “ <i>Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction</i> ”

SC	Serviço Clínico
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TEMPO	Tetrametilpiperidínil-1-óxido
TLC	Cromatografia de Camada Fina
TMD	Do inglês “ <i>Transmembrane Domain</i> ”
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

Capítulo 1 - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária é uma das portas de entrada do doente para o sistema de saúde, mas é também o último contacto antes da administração do medicamento prescrito, tornando-se essencial em todos os momentos a prestação de um aconselhamento personalizado e de elevada qualidade técnico-científica.

O progresso científico, as constantes alterações de natureza legislativa e os utentes cada vez mais exigentes e informados tornam o farmacêutico um profissional que tem de se manter sempre atualizado e disposto a adaptar-se. As necessidades e capacidades distintas de cada utente tornam fundamental a adaptação da abordagem durante o atendimento. As dificuldades socioeconómicas que o país e o ramo farmacêutico atravessam tornam necessária uma boa gestão dos recursos. A competitividade obriga a que as farmácias desenvolvam um serviço que se destaque pela qualidade e inovação. O sucesso passa por conseguir uma coexistência entre todos estes fatores, ainda que em última instância, seja o uso racional do medicamento e o bem-estar do utente os maiores objetivos da farmácia.

O objetivo deste relatório é, desta forma, descrever o conhecimento adquirido e as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular que realizei na Farmácia São Cosme, entre os dias 20 de março e 2 de junho, no âmbito da vertente profissionalizante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

2. Organização da Farmácia

2.1. Princípios básicos da legislação farmacêutica

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é a entidade pública que, sob a tutela do Ministro da Saúde, é responsável por regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e higiene corporal comercializados em Portugal, fazendo cumprir a legislação em vigor e garantindo a qualidade, segurança e o custo-efetividade dos medicamentos de uso humano.

O regime jurídico que rege a atividade farmacêutica numa farmácia comunitária é estabelecido pelo Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto¹ sujeito, sempre que necessário, a alterações por outros documentos legais. Frequentemente surgem novas portarias, pelo que se torna importante o farmacêutico manter-se atualizado. Estas atualizações podem ser

accedidas a partir do portal *online* do INFARMED, que emite circulares normativas, ou da Associação Nacional de Farmácias (ANF) que alerta os profissionais registados para alterações, eventos ou novos dados importantes.

O meu estágio decorreu durante um período de transição, essencialmente relacionado com o uso das receitas eletrónicas desmaterializadas, o aparecimento de novas participações e a alteração das condições de outras já existentes, o que me obrigou a contactar com os tipos de documentos que são emitidos nestas situações, a estudá-los e aplicá-los em conjunto com a equipa.

2.2. Localização e horário da Farmácia São Cosme

A Farmácia São Cosme situa-se na Covilhã e conta com muitos anos de existência. Apesar de ter mudado de instalações há cerca de 10 anos, conseguiu manter fidelizados dezenas de clientes que mantêm uma relação de confiança e intimidade com a equipa - estes clientes são maioritariamente idosos. No entanto, atualmente a farmácia localiza-se numa das zonas mais novas e com maior desenvolvimento da cidade, numa das avenidas com maior afluência e próxima do maior centro comercial da cidade, o que faz com que sirva uma enorme variedade de utentes: várias faixas etárias, múltiplas necessidades e diversos contextos socioeconómicos. Tal realidade implica que a equipa desta farmácia tenha desenvolvido bastante experiência no que toca ao acompanhamento de diversas doenças, mas também se mantenha desperta para novas necessidades e tendências, quer dos utentes como dos médicos prescritores.

A farmácia funciona de segunda a sexta das 9h às 19h30 e sábado das 9h às 13h, sem fechar durante a hora de almoço, assegurando ainda um turno de serviço permanente semanal, de forma rotativa com as restantes farmácias da cidade, no qual se encontra aberta ininterruptamente durante 24 horas. Deste modo, cumpre o limite mínimo de 44 horas, disposto pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro.^{2,3}

Durante o período de estágio estive na farmácia durante os vários horários, permitindo-me perceber as diferenças entre os utentes que surgem ao longo do dia. Assim, durante a manhã e a tarde dos dias úteis a farmácia é frequentada maioritariamente por utentes reformados, cuja principal medicação é destinada ao tratamento de doenças crónicas, nomeadamente doenças cardiovasculares e a diabetes, em oposição ao final da tarde e ao sábado, nos quais são recebidos principalmente adultos trabalhadores, com condições agudas. Durante a noite, quando a farmácia se encontra de turno, os utentes são geralmente provenientes da urgência hospitalar.

2.3. A equipa da Farmácia São Cosme

Os trabalhadores da farmácia são os principais responsáveis pelo bom funcionamento do serviço, assim como pela imagem transmitida para o exterior. É necessário manterem sempre uma atitude de profissionalismo e discrição, tanto sobre os assuntos dos utentes como sobre assuntos internos da farmácia. Podem ser o primeiro contacto com os cuidados de saúde ou os últimos intervenientes antes da realização de um tratamento, competindo-lhes realizar sempre um aconselhamento de qualidade, de forma a garantir que o doente se encontra convenientemente esclarecido. É imprescindível possuir determinadas competências técnicas, mantendo uma atitude direcionada para uma formação contínua.

A equipa da farmácia São Cosme é constituída pelos seguintes elementos, sempre devidamente identificados com cartão contendo o nome, profissão e número de cédula profissional: Diretor Técnico (Dr. Carlos Alberto Gama Tavares); Farmacêutica Substituta, (Dra. Ana Dulce Soares Aleixo Raposo); Farmacêuticas (Dra. Alexandrina Maria de Sousa Tavares, Dra. Marina Cláudia Carneiro Alves Nogueira e Dra. Ana Rita Ferreira dos Santos); e ainda uma Técnica Auxiliar (Ilda Maria Pereira Dias).

De acordo com o artigo 21.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, compete principalmente ao Dr. Carlos, enquanto diretor técnico: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.¹ No entanto, toda a equipa tem a responsabilidade de manter uma postura direcionada para o cumprimento de um sistema de gestão da qualidade e de cumprimento do Código Deontológico, maximizando os resultados do uso seguro do medicamento para ir de encontro às necessidades dos utentes, da comunidade e da farmácia.

As tarefas diárias estão distribuídas por todos os colaboradores, estando a técnica auxiliar responsável pela receção das encomendas, verificação de *stocks* e prazos de validade, regularização de devoluções e quebras. Os farmacêuticos podem realizar qualquer função, nomeadamente atendimento e aconselhamento, administração de injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos, elaboração de medicamentos manipulados, criação, gestão e receção de encomendas, gestão de produtos, regularização de notas de débito e crédito, gestão da faturação e receituário, etc.

Dada a experiência adquirida e a comunicação que realiza com os vários parceiros, o Dr. Carlos é o responsável por realizar um estudo de vendas dos medicamentos e produtos de forma a fazer uma previsão dos produtos que deve encomendar diretamente ao laboratório, através dos delegados de informação médica, e discutir condições de parcerias. Estas ações são importantes porque permitem desenvolver melhores condições para a farmácia e beneficiar de descontos, mesmo quando se tratam das encomendas feitas aos distribuidores. É também o Dr. Carlos que trata de assuntos contabilísticos, nomeadamente todos os pagamentos necessários.

A limpeza da farmácia é realizada diariamente por uma funcionária que não pertence ao quadro da farmácia.

Enquanto estagiária, foi-me dada oportunidade de realizar a maioria das funções enunciadas. Inicialmente, o meu maior receio incidiu sobre a realização das encomendas, visto ser uma atividade que envolve assegurar os *stocks* e conseguir simultaneamente as melhores condições de compra, interferindo com a sustentabilidade da farmácia. No entanto, foi uma das atividades que me deu mais gosto aprender.

2.4. Instalações

2.4.1. Espaço exterior

De forma a cumprir os requisitos de apresentação, no exterior do espaço são visíveis:

- placa grande, horizontal e perpendicular, com o nome da farmácia (com a inscrição *Farmácia São Cosme*);
- cruz verde luminosa, com mensagens interativas;
- placa com o nome da farmácia e identificação do diretor técnico;
- horário de funcionamento;
- documento com escala de turnos (em regime de permanência ou de disponibilidade) das farmácias do município, elaborada trimestralmente;
- campanha e um postigo de atendimento, a serem usados durante a noite quando a farmácia se encontra de serviço;
- uma tabela dos serviços prestados na farmácia, nomeadamente a medição dos parâmetros bioquímicos;
- identificação de programas dos quais a farmácia é aderente, como os programas Farmácias Portuguesas, Saúda+ e VALORMED.

Enquanto estabelecimento comercial, apresenta também o dístico representativo do Atendimento Prioritário, ao abrigo do Decreto-Lei nº 58/2016 de 30 de agosto⁴, e anúncios publicitários relativos a produtos vendidos e promoções vigentes. Do lado esquerdo da porta,

é também possível verificar a existência de um dispensador de preservativos, sempre disponível e recarregado periodicamente pela farmácia.

O acesso ao interior da farmácia é fácil e livre de obstáculos, através de duas portas que permitem uma entrada larga.

2.4.2. Espaço interior

A farmácia tem um aspeto profissional, amplo, limpo e elegante.

O espaço interior contém as áreas funcionais obrigatórias: sala de atendimento ao público; armazém; laboratório; instalações sanitárias, uma delas reservada aos colaboradores da farmácia e outra destinada aos utentes; e gabinete de atendimento personalizado, usado para a prestação dos serviços, referidos adiante. Além dessas possui ainda áreas facultativas: gabinete da direção técnica; sala de descanso; e zona de receção de encomendas.⁵

Estes espaços estão divididos por dois pisos, estando o piso superior ocupado pelo armazém e o equipamento necessário à manutenção de todo o sistema eletrónico da farmácia, como as interfaces para a segurança e o sistema de impressão de faturas.

Área de atendimento ao público

A sala de atendimento é, do meu ponto de vista, um dos pontos fortes da farmácia. É bastante ampla, o que possibilita a existência de 5 balcões de atendimento individuais e suficientemente espaçados, permitindo atendimentos com a privacidade necessária, e cadeirões, que permitem aos utentes uma espera confortável; possui uma grande fachada de vidro, contribuindo para uma boa iluminação da sala, a qual é ainda controlada por um toldo regulado pela quantidade de luz solar. Todos os postos de atendimento estão equipados com computador, leitor ótico de código de barras, terminal multibanco e impressora de faturas, inclusive no verso de receita materializada.

Neste espaço encontram-se distribuídos por armários e expositores os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de venda livre. Os MNSRM estão concentrados em prateleiras por detrás dos balcões de atendimento, enquanto os restantes produtos estão organizados por áreas de intervenção, nomeadamente: fitoterapia, suplementos alimentares, produtos de nutrição entérica, produtos buco-dentários, higiene íntima, preservativos, dermocosmética, podologia, ortopedia, higiene infantil, puericultura e alimentação infantil, material de penso e desinfetantes, capilares, produtos para homem e expositores específicos de determinadas marcas comerciais, como a *Aveeno* e *Scholl*. Existem ainda gavetas com MSR, como pílulas contraceptivas e paracetamol que, devido ao seu elevado consumo, foram aí colocados para agilizar a dispensa; no entanto, só se encontram à disposição dos profissionais em gavetas fechadas.

Os utentes têm ainda à sua disposição um equipamento de medição dos parâmetros como o peso, altura, pressão arterial e índice de gordura corporal e um contentor da VALORMED, permitindo a recolha de medicamentos fora de uso, prazos de validade expirados e embalagens vazias para o seu posterior tratamento. À vista dos utentes está afixada uma placa com o nome da farmácia e do diretor técnico e outra relativa à existência de livro de reclamações.

Zona de receção de encomendas e armazenamento

A zona de receção possui um computador, um leitor ótico de código de barras e uma impressora de códigos de barras, onde são recebidas e conferidas as encomendas, dada a entrada de produtos. O mesmo posto pode ser também usado para regularização de quebras, devoluções e notas de crédito. Após a receção, os produtos são armazenados em blocos de prateleiras, armários deslizantes ou frigorífico, se aplicável, de acordo com as regras de organização adotadas pela farmácia e explicadas em seção seguinte. Quando este armazenamento não é suficiente para todos os produtos recebidos, estes são encaminhados para o armazém, localizado no piso superior.

Laboratório

Apesar de atualmente o pedido de manipulados ser cada vez menor a sua existência e manutenção continua a ser essencial. Trata-se de uma sala bem iluminada e ventilada, com superfície de trabalho de fácil limpeza. Esta sala é utilizada para a preparação de medicamentos manipulados e de preparações extemporâneas. A área é constituída por uma bancada, um lavatório e armários e gavetas com as matérias-primas e o material necessário à preparação das formulações, nomeadamente materiais de pesagem, recipientes e documentos de rotulagem. O laboratório possui um equipamento de mistura *Unguator* e uma balança analítica, sujeita a calibração e manutenção periódica. O Formulário Galénico Português, as técnicas operativas e todos os documentos de registo das matérias-primas usadas e manipulados preparados encontram-se arrumados num outro armário existente na sala.

Gabinete de atendimento personalizado

O gabinete de atendimento personalizado é principalmente usado para realizar as determinações dos parâmetros bioquímicos. Nesta sala existe o equipamento necessário às medições, recipientes para o descarte das lancetas, fitas ou outro material considerado perigoso (como algodão com sangue), panfletos informativos e cartões de registo dos resultados. Geralmente, sempre que é necessário realizar a administração de vacinas ou realizar um atendimento que precisa de maior confidencialidade é usada a sala de descanso que, por possuir um cadeirão maior, se torna mais confortável; essa sala também se encontra

equipada com todo o material necessário, como *biobox* de descarte de objetos perfurantes e contaminados.

Gabinete de direção técnica

O gabinete é usado para realizar reuniões e tratar outro tipo de assuntos, administrativos ou não. É essencialmente utilizado pelo diretor técnico, salvo raras exceções como a utilização do computador para elaborar documentos que os outros postos não permitem ou realizar a verificação dos registos dos termo-higrómetros. Nesta sala encontram-se algumas fontes de informação, como manuais de antibioterapia, assim como *dossiers* referentes à gestão de encomendas e produtos (como as regularizações de quebras).

2.5. Sistema informático

Todos os postos de trabalho se encontram ligados na mesma rede e instalados com o *software Sifarma 2000*, propriedade da *Glintt®*, da ANF e reconhecido pelo INFARMED.

O *Sifarma 2000* é o *software* de gestão e atendimento que mantém todas as áreas funcionais em comunicação, permitindo grande facilidade, rapidez e segurança na execução das tarefas realizadas na farmácia. É usado para:

- atendimento dos utentes, com ou sem prescrição médica, eletrónica ou manual, tendo em consideração as questões legais, como participações;
- consulta, edição e anulação de vendas;
- acesso a informação técnico-científica atualizada sobre os medicamentos, nomeadamente indicações terapêuticas, posologia, efeitos adversos, interações, precauções e contra-indicações, permitindo o aumento da segurança no momento da dispensa do(s) medicamento(s);
- gestão de produtos, com controlo de *stocks* e de arrumação, prazos de validade, preços, impressão de código de barras, pesquisa por classificação Anatómica-Terapêutica-Química (ATC), pesquisa por grupo homogéneo, etc.;
- criação, gestão e envio de encomendas, manuais ou instantâneas, com acesso a tabelas de bonificação atualizadas;
- receção das encomendas;
- regularização de devoluções e quebras;
- gestão de utentes, particularmente útil para acompanhamento farmacoterapêutico, contacto ou criação de fichas de crédito;
- organização dos lotes por organismos e emissão dos documentos para faturação;
- utilização de programas de fidelização de clientes, como o programa das Farmácias Portuguesas e outras campanhas, nacionais ou da própria farmácia;

- acesso a dados estatísticos que reflitam a atividade da farmácia, nomeadamente em termos da quota de genéricos vendidos ou o cálculo de incentivo, relativo à venda de genéricos;
- fim de dia, com o resumo das vendas realizadas durante o dia e por cada funcionário.

Cada funcionário da farmácia possui uma conta individual para utilizar o *Sifarma 2000*, protegida por código, de forma a ser possível identificar inequivocamente o operador responsável por cada ação. De acordo com as funções de cada colaborador, é possível restringir o seu acesso a determinadas operações.

A atualização do *Sifarma 2000* é fundamental, sendo introduzidos sempre que necessárias novas portarias, novos preços de venda ao público (PVP) autorizados, novos produtos, novas informações técnico-científicas, alteração de participações, entre outras informações essenciais ao funcionamento da farmácia. O *software* tem um sistema que evita a perda de informação em caso de avaria, realiza verificação das barreiras de segurança informática e respeita a confidencialidade dos dados dos utentes.

Além do *Sifarma 2000*, a Farmácia São Cosme é dotada de um circuito interno de gravação de imagem, com câmaras distribuídas pela área de atendimento, e o *software Rothronic HW3*, para registar e tratar os dados dos termo-higrómetros.

3. Informação e documentação científica

De modo a prestar o melhor aconselhamento possível, um farmacêutico deve ter à sua disposição fontes de informação confiáveis e completas. Deste modo, o Decreto-Lei nº 307/2007 e o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) definem como obrigatório a existência de um exemplar da Farmacopeia Portuguesa, em formato papel ou eletrónico, um exemplar do Prontuário Terapêutico e o Resumo das Características do Medicamento (RCM), disponível para consulta na página *online* INFOMED, a base de dados de medicamentos do INFARMED.^{1,6} Além destes, a farmácia possui ainda outras bibliografias complementares, como o Formulário Galénico Português, manuais de antibioterapia, artigos de informação cedidos por laboratórios ou pela ANF, Farmácia Distribuição, etc.

Durante o atendimento, além da consulta do RCM respetivo, recorri muitas vezes às informações cedidas no *Sifarma 2000*, especialmente para aconselhar o utente relativamente à administração do medicamento, nomeadamente horário, posologia e precauções adicionais.

Os centros de documentação são ferramentas úteis para consultar informação atualizada e resumida sobre medicamentos e produtos, tirar dúvidas sobre a sua manipulação ou escolha e consultar estado de situação. Durante o meu período de estágio pesquisei sobre eles, mas não os utilizei para resolver nenhuma situação imediata. O CIM - Centro de Informação do Medicamento - é um serviço da Ordem dos Farmacêuticos e tem como objetivo proporcionar aos farmacêuticos informação independente e com origem em fontes fidedignas sobre

medicamentos e a sua utilização; o CEDIME, pertence à ANF e consiste num grupo de farmacêuticos que trabalham para responder a questões colocadas pelas farmácias; e o CEFAR, também da ANF, que realiza estudos sobre a utilização dos medicamentos, através da integração de dados de inúmeras fontes, nomeadamente de inquéritos que realizam, lançando indicadores estatísticos que nos chegam diariamente em vários tipos de documentos ou se refletem em alterações da atividade farmacêutica.

A formação contínua é uma obrigação profissional, podendo incluir a “frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia e ainda a leitura de publicações”.⁶ Para contactar com esta realidade, foi-me dada a oportunidade de assistir às apresentações que descrevo de seguida.

Formação *Avène*®: nesta apresentação, a representante da marca apresentou os novos produtos e o mecanismo de ação dos mesmos. Aproximando-se a época de Verão, incidiu sobre os produtos das gamas solares e as suas vantagens em relação aos anteriores, principalmente a nível das novas formulações.

Formação sobre produtos ortopédicos da *Futuro*®: o representante da marca apresentou as três gamas existentes, *Classic*, *Confort* e *Sport*, as principais características de cada uma, nomeadamente a diversidade de materiais usados e as diferenças na compressão realizada, e os produtos disponíveis de acordo com a articulação afetada (articulação tibiotársica, do joelho, do punho, do polegar, da região cervical). A abordagem à inflamação e à dor têm mudado ao longo do tempo, tendo-nos fornecido uma atualização quanto às técnicas mais recentes. O uso de anti-inflamatórios não esteróides tem sido desaconselhada, devido aos seus efeitos adversos e baixa absorção cutânea dos cremes e pomadas. Na inflamação aguda, é preferível o uso de frio, enquanto na dor crónica o calor pode ser mais eficaz. A massagem da articulação deu lugar ao descanso, em conjunto com a elevação e a proteção da zona.

Conferência “Intervenção da Farmácia nas alergias sazonais” da ANF: A conferência realizada pela ANF em Castelo Branco teve como objetivo principal a abordagem que o farmacêutico deve realizar sobre as doenças alérgicas. A tríade é composta geralmente pelas alergias respiratórias, alergias oculares e alergias cutâneas/dermatite atópica e é essencial o reconhecimento correto dos sinais e sintomas, de forma a realizar a sua classificação e a escolher o tratamento mais adequado. A abordagem deve ser o mais precoce possível e adaptada às condições do doente, visto que a rinite alérgica se encontra muitas vezes associada ou aumenta o risco de aparecimento de asma. O tratamento da rinite alérgica baseia-se, consoante a gravidade, no uso de anti-histamínicos (orais, nasais e oculares), corticosteroides tópicos nasais, inibidores da desgranulação dos mastócitos e descongestionantes, sendo que o farmacêutico deve privilegiar o uso de MNSRM.

Formação sobre funcionalidades do Sifarma 2000: Com alguma regularidade, um formador desloca-se à farmácia para esclarecer dúvidas e informar sobre novidades do *software*. Desta vez, foi explicada a funcionalidade de reserva de produtos, métodos mais simples para efetuar a pesquisa de clientes da farmácia e formas mais eficazes de verificar prazos de validade. Foi realizada uma redefinição de permissões dos operadores, assim como tornada obrigatória a verificação dos produtos dispensados.

Palestra para apresentação da Unidade Regional de Farmacovigilância da Beira Interior: A palestra foi realizada na Faculdade de Ciências da Saúde, onde se localiza a sede da Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior desde início do ano de 2017. A equipa, liderada pela farmacêutica Doutora Ana Paula Duarte, é constituída por mais três farmacêuticos e três médicos, e tem como objetivos a recolha de notificações de suspeitas de reações adversas geradas nos distritos de Castelo Branco, Guarda e Viseu, por profissionais e doentes, o seu processamento e análise, a realização de estudos de farmacoepidemiologia, a geração de sinais de segurança e ainda a divulgação, incentivo e apoio à Farmacovigilância ativa. A apresentação contou com uma abordagem histórica da Farmacovigilância em Portugal, a indicação da sua importância e a nomeação de dois casos práticos que têm sido debatidos atualmente (o uso de nimesulida e o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons).

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Os medicamentos, os dispositivos médicos e os produtos cosméticos encontram-se regulamentados pelo INFARMED e sujeitos a estatutos próprios. Todos eles são identificados por um Código Nacional do Produto, permitindo a sua identificação inequívoca e rastreabilidade.

Os medicamentos encontram-se sujeitos a um estatuto próprio, definido no Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. São definidos pelo mesmo como “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”.⁷ Qualquer substância que não cumpra estes requisitos são produtos classificados pela sua origem ou finalidade. O mesmo diploma define outros conceitos:

- Medicamento genérico: “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”;

- Preparado oficial: “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”;
- Fórmula magistral: “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”;
- Medicamento homeopático: medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode conter vários princípios”.⁷

As substâncias psicotrópicas e estupefacientes estão sujeitas a um controlo especial em todos os contextos da sua utilização, devido à sua propensão para causar tolerância e dependência física. São regulados através do Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro e sucessivas alterações, nos quais se encontram identificados todos as substâncias que são classificadas como tal: são substâncias estupefacientes as constantes nas tabelas I-A e III e substâncias psicotrópicas as constantes das tabelas II-B, II-C e IV.⁸

Os medicamentos podem ser classificados de acordo com vários critérios, sendo que as classificações mais usadas em farmácia comunitária são a classificação quanto ao estatuto de dispensa, a classificação ATC, a classificação farmacoterapêutica e a classificação de acordo com a forma farmacêutica.

A classificação quanto à dispensa, reconhecida ao abrigo do Artigo 113.º do Decreto-Lei nº 176/2006, reconhece os seguintes: MNSRM, MSRM, MSRM renovável, MSRM Especial, e MSRM Restrita.⁷

A classificação Farmacoterapêutica e a classificação ATC são reconhecidas ao abrigo do Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março, e descritas nos seus anexos I e II, respetivamente.⁹ A classificação Farmacoterapêutica divide os medicamentos com base na finalidade terapêutica e é a usada pelo Índice Terapêutico, ao passo que a Classificação ATC, representada como código alfanumérico, foi adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e faz a distribuição dos medicamentos por 14 grupos, com base no sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. O anexo II do despacho mencionado estabelece a relação entre os dois sistemas de classificação.

A classificação quanto à forma farmacêutica é a mais usada na farmácia para proceder à arrumação dos medicamentos. Desta forma, podemos considerar as formas farmacêuticas comprimido, cápsulas, pós, xaropes, injetáveis, enemas, etc.

O *Sifarma 2000* possui ainda a possibilidade de classificação de Mercado, o qual divide os produtos quanto à sua função utilitária. Por exemplo: ajudas técnicas (ajudas respiratórias, óticas e otológicas; primeiros socorros e material de penso; incontinência; ostomia; ajuda

para administração de medicamentos e intervenções clínicas; etc.); Bebê e Mamã (limpeza e cuidado infantil; acessórios de puericultura; alimentação infantil; mamã, etc).

5. Aprovisionamento e armazenamento

Atualmente, uma das tarefas mais sensíveis numa farmácia é o estabelecimento e a aquisição do *stock*, de forma a garantir o fornecimento rápido de medicamentos aos utentes, especialmente os de uso urgente ou crónico, mas assegurando a sustentabilidade da farmácia.

Para cada produto, devem ser definidos parâmetros como *stock* mínimo, *stock* máximo e ponto de encomenda, selecionados com base no contexto de vendas, de acordo com o tipo de população que a farmácia serve, a preferência dos médicos prescritores habituais, o consumo médio e a altura do ano, o espaço e a capacidade económica de que a farmácia dispõe, a validade dos produtos e até a disponibilidade do mesmo no fornecedor. Para a maioria dos produtos, ainda que os parâmetros tenham de ser revistos periodicamente, é assumido que a procura é constante; no entanto, alguns produtos têm variação sazonal, como os anti-histamínicos que são mais procurados nos meses de primavera e outono ou medicamentos usados no tratamento sintomático de gripes e constipações, mais usados nos meses de inverno e primavera. Para estes, há necessidade de garantir um *stock* superior nos períodos de maior consumo.

Por diversas razões maioritariamente económicas, nomeadamente devido à rotatividade de produção de produtos no mesmo laboratório, pode ocorrer a rutura do *stock* de alguns produtos. Nestes casos, os fornecedores podem definir os produtos como rateados, isto é, definir uma quantidade máxima possível de ser fornecida a uma instituição, durante um determinado período de tempo. É importante prever estas situações de rateio ou de rutura, de forma a manter o *stock* da farmácia, o que pode ser conseguido por pedidos ocasionais de uma quantidade superior à definida - garantindo sempre que tal não interfere com o respeito pelos prazos de validade e é suportada economicamente pela farmácia. Todas as ações relacionadas com encomendas podem ser feitas recorrendo ao *Sifarma 2000*, que permite visualizar todos os movimentos relativos a esse produto, incluindo o histórico das encomendas anteriores e o preço praticado por cada fornecedor.

5.1. Gestão de encomendas: tipos de encomenda, seleção do fornecedor e critérios de aquisição

Podem ser considerados quatro modos para efetuar encomendas.

Encomendas diárias: a encomenda diária de um produto é gerada automaticamente quando é alcançado o ponto de encomenda. A encomenda é feita com quantidade suficiente para restabelecer o *stock* máximo.

Transferência de faltas: este tipo de encomendas é agrupado ao pedido diário e ocorre quando o pedido de um produto não foi satisfeito pelo distribuidor anterior. São chamadas “faltas da encomenda” e podem acontecer porque o produto não se encontra disponível na plataforma que recebeu o pedido, se encontra temporariamente indisponível ou nos casos em que os produtos estão esgotados ou foram descontinuados. As faltas de uma encomenda são transferidas sempre que a receção de uma encomenda é terminada e há possibilidade de enviar a informação sobre a ocorrência ao INFARMED. No entanto, quando a indisponibilidade é temporária, o pedido não tem urgência em ser satisfeito e um determinado fornecedor dá melhores condições de compra, a transferência de faltas deve ser contrariada.

Encomendas instantâneas: as encomendas instantâneas são realizadas geralmente durante o atendimento, geralmente quando o medicamento ou produto pretendido não faz parte do *stock* da farmácia ou quando é preciso antecipar a sua chegada. É também útil quando a quantidade a ceder ao utente é superior ao *stock* máximo da farmácia e não há outra forma de forçar a encomenda (como uma venda). As encomendas instantâneas podem ser realizadas recorrendo ao menu “Encomenda Instantânea”, na ficha do produto do *Sifarma 2000*, ou por telefone para o fornecedor (identificadas como encomendas GAP).

Encomendas realizadas diretamente ao laboratório ou fabricante: estas encomendas são realizadas pelo diretor técnico, pessoalmente ou por telefone, com os representantes do laboratório ou fabricante e são realizadas quando a grande quantidade de produtos a encomendar permite obter melhores condições de compra, como bonificações ou descontos sobre outras encomendas.

Durante o meu período de estágio, tive possibilidade de realizar as encomendas diárias e instantâneas e transferência de faltas, assistir à negociação realizada com os delegados de informação médica, assim como o estudo que o diretor técnico faz dos resumos de venda para escolher os produtos a encomendar. Após a gestão das encomendas, as mesmas são aprovadas e enviadas ao fornecedor, dentro dos horários estipulados pelos mesmos.

A Farmácia São Cosme tem três fornecedores principais: a Plural (armazéns do Tortosendo e de Coimbra), a *Alliance Healthcare* (armazéns de Castelo Branco e Lisboa) e a Magium, seção da empresa *Empifarma*. Diariamente, são realizadas as encomendas diárias para a Plural e para a *Alliance Healthcare* e a transferência das faltas entre estes dois fornecedores. A encomenda para a Magium só é feita quando o volume de produtos e o seu valor o justificam, visto que o tempo de entrega é superior e as condições de compra não são tão favoráveis para a Farmácia São Cosme: faz descontos pontuais em poucos produtos usados pela farmácia e muitas vezes as condições de desconto só são aplicáveis em quantidades demasiado elevadas. De forma geral, a Farmácia São Cosme obtém melhores condições de compra com a Plural, especialmente quanto à maioria dos MSRM, produtos de algumas marcas (por exemplo, os produtos ortopédicos da marca *Futuro*) ou nas suas próprias gamas (produtos das gamas *Galénicos* e *Corporal*). A *Alliance Healthcare* envia uma tabela de bonificação mensal

(relativo ao seu programa de fidelização AH360°) com os descontos aplicados em determinados medicamentos, marcas ou gamas (possui as marcas *Serum7*®, *Alvita*® e *Almus*®).

Produtos de dermocosmética são muitas vezes encomendados diretamente ao laboratório, como é o caso dos produtos das marcas *Vichy*® e *La Roche Posay*®, que são geralmente encomendados à *Cosmética Activa* da *L'Oréal*®.

A seleção do fornecedor é um dos passos mais críticos na elaboração da encomenda, especialmente no caso dos produtos de venda livre: sobre o preço de venda à farmácia (PVF) é aplicada uma margem estipulada internamente, determinando o PVP, o qual é um dos fatores mais importantes no momento de decisão da compra e na escolha da farmácia (as margens praticadas podem diferir entre farmácias).

5.2. Receção e conferência das encomendas

A encomenda recebida vem acompanhada de um documento onde se encontra identificado o número de encomenda, o número da fatura associada, a descrição dos produtos recebidos, os produtos em falta, o número real de unidades recebidas e o valor total da fatura. Este documento deve ser guardado em local próprio para efeitos de contabilidade. A receção da encomenda é realizada na seção “Receção das Encomendas” do *Sifarma 2000*, onde devem ser identificados aqueles elementos. A colocação do valor da guia e do número total de unidades não é um passo obrigatório, mas é essencial porque permite detetar e minimizar erros na receção das encomendas. Sempre que existirem encomendas instantâneas para o mesmo fornecedor, estas podem ser agrupadas, visto que o valor final da guia de remessa já as contabiliza. Quando se trata de encomendas GAP ou realizadas diretamente a um laboratório, o número da encomenda não vai constar na listagem de “Encomendas em receção” até a mesma ser criada manualmente na farmácia (na seção “Gestão de Encomendas”, opção “Manual”).

A conferência das encomendas inclui: verificação de que os produtos recebidos correspondem aos produtos encomendados; verificação de que os produtos recebidos correspondem aos produtos faturados; verificação do estado de conservação dos produtos recebidos; verificação e atualização, se aplicável, do PVF, do PVP e da data de validade; e ainda, verificação do boletim de análise, se se tratar de uma matéria-prima.

O estado de conservação dos produtos diz respeito nomeadamente à manutenção da cadeia de frio dos produtos em que tal é aplicável. Nestes casos, os produtos são enviados dentro de caixas concebidas para garantir a refrigeração com termoacumuladores sendo que, quando chegam à farmácia, é prática colocá-los de imediato no frigorífico - ainda que de forma a serem facilmente identificados durante a conferência da encomenda.

No final da receção de uma encomenda com medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e benzodiazepinas, o número de registo gerado é guardado informaticamente, permitindo a

emissão mensal de documentos de movimentação destes produtos. Todos os movimentos destes produtos têm de ser rastreáveis pelo INFARMED, como será descrito adiante.

5.3. Margens de comercialização e cálculo do PVP

O Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho criou o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde com objetivo de maximizar a utilização dos recursos na saúde.¹⁰ Neste documento, são definidos os conceitos de preço de venda ao armazenista (PVA) e o PVP. O PVP máximo é fixado mediante pedido do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e fixado pelo INFARMED, não podendo ser ultrapassado. De acordo com o artigo 9.º do mesmo documento, o PVP de um medicamento é composto por: PVA, margem de comercialização do distribuidor grossista, margem de comercialização do retalhista, taxa sobre a comercialização de medicamentos e imposto sobre o valor acrescentado (IVA) (atualmente, o IVA aplicado sobre os medicamentos é de 6%). É permitida a prática de descontos em todo o circuito do medicamento, desde o fabricante ao retalhista, mas os descontos efetuados pelas farmácias nos preços dos medicamentos comparticipados pelo Estado só podem incidir sobre a parte do preço não comparticipada. Ao abrigo deste Decreto-Lei, foi então redigida a Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho, que define o regime de preços máximos aplicável aos MSRM comparticipados, os critérios de determinação do PVA, as margens máximas de comercialização e os critérios específicos de determinação do PVP.¹¹ Com a informação da Portaria foi construída uma tabela, afixada junto à zona de receção das encomendas, que resume os intervalos em que se podem encontrar os PIC (preço impresso na cartonagem), de acordo com o escalão de PVA a que pertence, assim como a margem da farmácia e os *fee* praticados pelo armazenista (Anexo 1.1). Um ano depois entrou em vigor a Portaria 154/2016 de 27 de maio para regular o regime de preços notificados, em alternativa ao anterior, para os MSRM não comparticipados ou não comparticipáveis. Esta Portaria tem como objetivo flexibilizar os preços destes medicamentos através da regulamentação das margens de comercialização, sem prejudicar os doentes.¹² Durante o meu período de estágio, a farmácia foi notificada sobre a alteração de preço de alguns medicamentos ao abrigo da Portaria 154/2016, nomeadamente os medicamentos *Ben-u-ron® 75mg, 10 supositórios*; *Ib-u-ron® 75mg 10 supositórios*; *Ib-u-ron® 150mg, 10 supositórios*; e *Fibrocide® 25mg 60 compr.* Ainda que seja importante perceber a forma como os preços são calculados, à farmácia chegam já os PVP autorizados pelo INFARMED, por atualização automática do *Sifarma 2000*.

No momento da receção da encomenda, sempre que o sistema deteta um preço que não se encontra autorizado alerta o operador para que este efetue a alteração do PVP na ficha do produto. Sempre que se trata de um produto de venda livre não comparticipado, o PVP depende essencialmente da margem de lucro definida internamente pela farmácia sobre o PVF. Para estes produtos, o *Sifarma 2000* tem a opção “etiqueta na entrada”, para permitir a marcação de preços nas embalagens. De forma a uniformizar os preços dos produtos

existentes na farmácia, sempre que os preços são atualizados todos os produtos existentes em *stock* devem ser remarcados.

5.4. Armazenamento

Simultaneamente à conferência das encomendas é realizado o armazenamento dos produtos, durante o qual é verificado se o *stock* está correto e quais as validades mais baixas existentes na farmácia. Sempre que seja verificado um erro de *stock*, o mesmo deve ser descrito num impresso próprio para o efeito, assim como a correção aplicada. No entanto, o *stock* só deve ser corrigido após os movimentos do produto serem estudados, de forma a perceber qual foi a fonte de erro e se é necessário proceder a outro tipo de ação corretiva. Os erros derivados da cedência errada do medicamento foram muito diminuídos com a utilização do *Sifarma 2000*, em especial com a obrigatoriedade da verificação de todos os produtos dispensados (através de leitura do código de barras). Desta forma, a maioria dos erros derivam de uma arrumação incorreta.

A farmácia São Cosme adotou uma organização baseada na forma farmacêutica, classificação de mercado, ordem alfabética, dose e prazo de validade. Na área atribuída ao armazenamento podemos identificar:

- blocos de gavetas com a divisão entre comprimidos e cápsulas, saquetas, enemas, injetáveis, pomadas e cremes, ginecológicos e medicamentos de uso veterinário;
- armários altos de portas deslizantes com xaropes, loções, pós, dispositivos médicos e outros produtos de classificação variada como álcool etílico, embalagens grandes de gel de banho, etc.; os dispositivos médicos incluem, por exemplo, lancetas e tiras-teste reativas para medição da glicémia, para controlo da diabetes, sistemas de irrigação anal e vaginal e sacos de ostomia;
- frigorífico, quando o produto precisa de manter a cadeia de frio.

Em todos estes grupos, é necessário manter os produtos por ordem alfabética, por ordem de dosagem e respeitando a regra FEFO (*first expire-first out*), de forma a evitar que produtos com prazo de validade inferior fiquem acumulados nos locais de arrumação. Neste sentido, é preciso fazer um esforço para considerar os prazos de validade dos produtos que estão no armazém no piso superior. Os medicamentos de marca não são separados dos medicamentos genéricos e, de forma geral, são colocados segundo as mesmas regras de ordenação alfabética; no entanto, em certos casos as marcas poderão ser arrumadas junto aos genéricos por uma questão de conveniência: o medicamento Unisedil® localiza-se juntos aos medicamentos genéricos do princípio ativo diazepam, de dosagem 5 mg, e não junto aos outros medicamentos iniciados pela letra “U”; por outro lado, o medicamento Zocor®, marca de princípio ativo sinvastatina, encontra-se posicionado de acordo com a ordem alfabética e não junto aos restantes medicamentos com sinvastatina.

Na área de atendimento ao público, os produtos encontram-se distribuídos por áreas de intervenção e, dentro delas, marcas e gamas comerciais, como mencionado na seção 1.4.2.,

em prateleiras e expositores, bem identificadas por marca ou número de armário/bloco. Nalguns casos é difícil manter uma organização por ordem alfabética, usando-se principalmente o tipo de atuação ou local de aplicação, mas a regra FEFO tem de ser sempre cumprida. Independentemente da organização adotada, a equipa tem de reger-se pelas mesmas regras e a localização de cada produto deve estar devidamente assinalada - o *Sifarma 2000* contempla essa possibilidade - para que não existam erros de *stock* e que qualquer pessoa consiga encontrar o produto.

5.5. Controlo dos prazos de validade

Mensalmente, é emitida uma lista de produtos cujos prazos de validade findam dentro de 4 meses e, com o auxílio dessa lista, é conferida a existência física desses produtos. Sempre que o prazo de validade for superior ao que estava registado no sistema, o mesmo deve ser atualizado. Quando o prazo de validade é realmente igual ou inferior a 4 meses, os produtos são geralmente retirados do local de arrumação e colocados em quarentena, à espera de devolução ao fornecedor; caso se considere que o produto ainda consegue ser vendido, é mantido em *stock*.

5.6. Controlo da temperatura e humidade

A temperatura e a humidade são dois dos fatores que mais interferem na preservação dos produtos e, por isso, devem ser monitorizados. A Farmácia São Cosme dispõe de três sensores termo-higrómetros posicionados no armazém, no frigorífico e na zona de receção de encomendas/armazenamento primário (designada de zona de preparação). Os medidores fazem leituras a cada hora e armazenam os dados no seu cartão de memória. A verificação dos registos é realizada por um farmacêutico de 3 em 3 meses, recorrendo ao *software Rothronic HW3*, o qual permite a emissão de gráficos para avaliar mais facilmente as variações. Os resultados têm de ser armazenados e justificados, se necessário, e estar disponíveis para consulta, caso o INFARMED realize uma inspeção. Os valores de referência encontram-se descritos em Anexo (Anexo 1.2).

5.7. Devolução ao fornecedor

Existem vários motivos de devolução ao fornecedor, nomeadamente a existência de medicamentos ou produtos não encomendados pela farmácia, embalagens com algum tipo de defeito ou em mau estado de preservação, produtos com prazos de validade demasiado curtos, que não permitam o seu escoamento seguro ou não permitam a sua devolução posterior, ou referências/lotos cuja recolha tenha sido ordenada pelo INFARMED. O sistema *Sifarma 2000* permite ativar o pedido de devolução ao fornecedor, sendo geradas 3 notas de devolução, de forma a ficar uma para a farmácia e a serem enviadas duas para o armazenista.

Durante o meu período de estágio, tive oportunidade de assistir a várias devoluções e realizar autonomamente duas delas:

- Devolução do medicamento *Cerazette*®, desogestrel, 0,075 mg, devido à recolha voluntária do lote nº N005730 com a validade 01/2020, ao abrigo da Circular Informativa nº 050/CD/550.20.001 de 24 de maio do INFARMED (ausência de Folheto Informativo nas embalagens do referido lote)¹³;
- Devolução do medicamento *Zov 800*® encomendada, porque o utente preferiu levar o medicamento genérico.

Na mesma página onde é feito o pedido de devolução, é possível verificar o resultado do mesmo. Se a devolução for aceite, é enviada uma nota de crédito à farmácia; se rejeitada por alguma razão, o produto retorna à farmácia, onde poderá ser repostado no *stock* ou ser posto em quarentena para quebra.

5.8. Quebras

A realização de uma quebra é necessária sempre que é preciso retirar um produto do *stock* sem que o mesmo seja vendido. Pode ocorrer derivado de várias situações: devolução rejeitada pelo distribuidor/fornecedor; danificação do produto na farmácia; uso interno do produto, como o álcool etílico e os medicamentos usados no laboratório ou as tiras-teste usadas nos testes de determinação de parâmetros bioquímicos. A quebra de produto reconhece o mesmo como gasto da farmácia, tomando como certo que não pode ser vendido (deixa de existir no *stock*).

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Como referido no Manual de BPF, “a principal responsabilidade do farmacêutico é para a saúde e o bem-estar do utente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”.⁶ Para prestar um bom serviço, o farmacêutico deve manter-se sempre informado e atualizado e ser capaz de selecionar a informação a transmitir ao doente, assim como a forma de o fazer. Sujeito a um código deontológico bastante exigente, é dever do farmacêutico respeitar as capacidades de compreensão, as crenças, a personalidade e o contexto socioeconómico da pessoa com quem está a interagir, sendo que a melhor forma de conseguir realizar um acompanhamento do utente com a sua participação ativa envolve o desenvolvimento de uma relação de credibilidade, respeito e empatia. Se por um lado o número de idosos está a aumentar, a população jovem é cada vez mais exigente e informada, tornando a intervenção do farmacêutico um grande desafio.

Apesar de completo, o atendimento deve ser bem estruturado e o mais breve possível, de forma a não saturar os utentes e a rentabilizar os recursos da farmácia. O farmacêutico deve iniciar a abordagem através de um cumprimento e mostrar-se disponível para ajudar o utente. A colocação de questões abertas pode ser benéfica porque deixam o utente mais à

vontade, evita a repetição de informações já adquiridas noutro momento e direcionam o atendimento para as verdadeiras dificuldades da pessoa. As perguntas de resposta fechada devem ser usadas para garantir que o utente ficou devidamente esclarecido. No ato de atendimento com cedência de medicamentos é dever do farmacêutico:

- avaliar convenientemente o utente a quem se aplica a medicação.
- avaliar a medicação dispensada, com o objetivo de identificar, resolver ou prevenir problemas relacionados com os medicamentos;
- avaliar a necessidade do medicamento, a adequação ao doente, no que toca a contraindicações, interações, alergias, e a adequação da posologia;
- avaliar as condições do doente para administrar o medicamento;
- avaliar se o utente entende e consegue aderir ao tratamento;
- contactar o médico prescritor sempre que surgir uma dúvida ou for detetada uma inconveniência na prescrição;
- oferecer outros serviços ao doente, como acompanhamento farmacoterapêutico, farmacovigilância, monitorização de parâmetros bioquímicos e/ou fisiológicos.

No final do atendimento, o farmacêutico deve mostrar-se disponível para receber o utente sempre que este precise. Todos os conselhos importantes devem ser dados, por mais óbvios que possam parecer ao farmacêutico, desde as condições de conservação, à forma de administração ou à forma de agir caso haja esquecimento. Neste sentido, refiro alguns exemplos de aconselhamentos que fiz.

- Na cedência da suspensão oral de amoxicilina e ácido clavulânico é importante referir: após a preparação deve conservar-se no frigorífico; deve agitar-se antes da administração; a administração deve ser feita um pouco antes da refeição e com pelo menos 4 horas de intervalo da anterior; o tratamento, como com qualquer outro antibiótico, deve ser feito até ao fim.
- Na cedência de ácido alendrónico, bisfosfonato usado para a prevenção da osteoporose: a sua administração deve ser feita em jejum, com um copo cheio de água e o doente deve manter-se em pé durante um período de tempo, de forma a promover a sua descida no trato gastrointestinal e a evitar a irritação gástrica.
- Na cedência de um colírio: chamar a atenção do utente para a validade reduzida, sendo que após esse período não é garantida a esterilidade do produto.
- Pílula do dia seguinte: o aconselhamento incluiu, entre outras questões, a verificação do tempo que passou desde as relações sexuais desprotegidas, de forma a avaliar a efetividade do medicamento, assim como explicar à utente que em caso de vômito ou diarreia poderá ser necessário tomar outro comprimido.

Além das questões relacionadas com a adesão farmacoterapêutica, o farmacêutico pode debater-se com muitas outras situações, por exemplo de cariz socioeconómico. A Covilhã é local de residência de muitos pensionistas que descontaram para o Fundo Especial de

Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios até 1984 e que têm beneficiado de um regime de comparticipação no preço dos medicamentos. Esse regime tem sofrido profundas alterações ao longo do tempo tornando-se difícil para a maior parte dos utentes acompanhá-las e percebê-las. Uma das últimas alterações, explicada adiante, ocorreu no final do ano 2016, pelo que o primeiro semestre de 2017 constituiu um período de transição, quer para médicos prescritores e utentes. Os farmacêuticos, localizados no local onde essas alterações são visíveis, tiveram de arranjar mecanismos para explicar as mudanças aos utentes e desenvolver uma grande capacidade de tolerância, visto que na grande maioria das vezes, foram forçados a anular vendas inteiras para que o utente pudesse pagar o mínimo possível. Por outro lado, os médicos também tiveram de se adaptar às mudanças. Para que a comparticipação possa ser feita, os médicos têm de assinalar o regime especial (“Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro”¹⁴), o que várias vezes falhou, impossibilitando o utente de levar os medicamentos. Para mim, o atendimento destes doentes foi um dos grandes desafios do estágio, já que muitas vezes, tratando-se de pessoas com elevada dificuldade de compreensão dada a idade, tive de explicar a situação por várias vezes, das formas mais simples que podia encontrar.

6.1. Farmacovigilância

O farmacêutico é responsável pelo cuidado da saúde pública. Nesse sentido, o farmacêutico tem como obrigação realizar uma farmacovigilância ativa¹, nomeadamente através da notificação de suspeitas de reações adversas ao medicamento (RAM) ao INFARMED. As RAMs cuja notificação é especialmente essencial são as “Graves” e/ou “Inesperadas” e as referentes a medicamentos sujeitos a vigilância adicional, que podem não ter sido identificadas durante os ensaios clínicos. As restantes devem também ser notificadas porque podem levar a uma alteração da frequência de ocorrência nos respetivos RCM e Folheto Informativo. É considerada RAM grave a que: causa a morte, põe a vida em risco, provoca incapacidade permanente ou significativa, motiva ou prolonga a hospitalização, causa anomalia congénita ou requer intervenção para prevenir dano permanente. Para a notificação, se possível, devem ser indicados, informações sobre a pessoa que apresentou o efeito secundário (como a idade e o sexo); a descrição do efeito secundário; a dose e o nome do medicamento que se suspeite ter causado o efeito secundário (marca e/ou substância ativa); número de lote do medicamento; quaisquer outros medicamentos tomados na mesma altura (incluindo medicamentos de venda livre, medicamentos à base de plantas e contraceptivos); quaisquer outras doenças que possam afetar a pessoa que apresentou o efeito secundário.

Em 2017, o Sistema Nacional de Farmacovigilância aumentou de quatro para sete Unidades Regionais, estando a Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior sediada na Faculdade de Ciências da Saúde. Cada unidade regional tem como função recolher e estudar as RAMs notificadas na sua zona de ação, realizar estudos de farmacoepidemiologia, emitir sinais e

realizar a divulgação da farmacovigilância. O número de casos notificados tem vindo a aumentar, de forma geral, ao longo dos anos, mas ainda se encontram abaixo do desejável, pelo que a criação das unidades regionais surge como tentativa de aumentar a taxa de adesão ao sistema.

6.2. VALORMED

A necessidade de gerir os resíduos dos medicamentos de forma separada aos restantes resíduos urbanos levou à criação da VALORMED, em 1999. A Farmácia São Cosme dispõe de um contentor de recolha de medicamentos, no qual podem ser depositados:

- medicamentos fora de prazo ou que já não são utilizados;
- materiais usados no acondicionamento e embalagens dos produtos (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, bisnagas, ampolas, etc.), mesmo que contenham restos de medicamentos;
- acessórios utilizados para facilitar a administração dos medicamentos (colheres, copos, seringas doseadoras, conta-gotas, cânulas, etc.).

Não devem ser depositados agulhas e seringas, termómetros, aparelhos eléctricos ou electrónicos, gaze e material cirúrgico, produtos químicos e radiografias (para as quais existem periodicamente recolhas próprias). Quando cheios, os contentores são fechados, pesados e recolhidos pelo distribuidor (no caso, a Plural), que os envia para o Centro de Triagem onde são classificados e separados, de forma a serem tratados devidamente - reciclados ou incinerados.

7. Dispensa de Medicamentos

O Manual de BPF propõe o seguinte esquema para realizar a cedência de medicamentos:

1. Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
2. Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico;
3. Intervenção para resolver eventual Problema relacionado com o medicamento identificado;
4. Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
5. Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo benefício do tratamento;
6. Revisão do processo de uso da medicação;
7. Oferta de outros serviços farmacêuticos;
8. Documentação da atividade profissional.⁶

7.1. A prescrição médica

Atualmente, mais de 90% da prescrição em Portugal é eletrónica, tornando os processos de prescrição e cedência mais simples e seguros. A Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho estabeleceu o regime jurídico a que obedeciam as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e contemplava a existência de Prescrição Médica Eletrónica (PME) desmaterializada, PME materializada e Prescrição Médica manual¹⁵. Embora a utilização da receita sem papel ter sido muito bem aceite, ambas as formas de prescrição (desmaterializada e materializada) continuaram a ser utilizadas, o que levou à publicação do Despacho n.º 2935-B/2016, que tornou a PME desmaterializada obrigatória em todo o Serviço Nacional de Saúde (SNS) a partir de 1 de abril de 2016. Este processo de prescrição confere aos processos de prescrição e dispensa uma maior autenticidade, segurança e fiabilidade, contribuindo inclusive para o combate à fraude.¹⁶ A prescrição por via manual é permitida, de forma excecional, nas seguintes situações: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio ou outras situações que ocorram até um máximo de 40 vezes por mês.¹⁵

Além das vantagens a nível de segurança da prescrição e cedência, o modelo eletrónico permite a prescrição num único receituário de medicamentos comparticipados e não comparticipados, além de permitir ao utente optar por aviar todos os produtos prescritos ou apenas parte deles, sendo possível até levantar os restantes em estabelecimentos e/ou datas diferentes. A guia de tratamento, além de poder conter informações sobre o tratamento, apresenta também os dados necessários à dispensa na farmácia: códigos de acesso, dispensa e de direito de opção. Esses códigos podem também ser enviados ao utente por email, mensagem telefónica ou na Área do Cidadão, se estiver registado. Apesar de todos estes benefícios descritos, durante o meu período de estágio as três formas de prescrição continuaram a ser utilizadas, pelo que aprendi também a dispensar medicação através de prescrições manuais e PME materializadas.

De uma forma geral, mediante uma prescrição é preciso atender aos seguintes parâmetros antes de ser efetuada a dispensa:

- Número da receita, atribuído pela Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP);
- Local de prescrição;
- Identificação do médico prescriptor;
- Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;
- Entidade financeira responsável;
- Referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável;
- Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa (ou marca); dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens;
- Justificação técnica, se aplicável;

- Posologia e duração do tratamento;
- Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Data de prescrição (a partir da data de emissão, a receita tem validade de 30 dias ou de 6 meses, no caso de tratamentos prolongados);
- Assinatura do prescriptor.

A prescrição de medicamentos deve ser obrigatoriamente feita através da DCI da substância ativa, exceto nos seguintes casos previstos:

- Medicamento sem genérico no mercado;
- Justificação técnica por parte do prescriptor com referência à exceção:
 - Alínea a) - Medicamentos de margem terapêutica estreita;
 - Alínea b) - Desenvolvimento de reação adversa prévia;
 - Alínea c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias.

Nos casos em que a receita manual é permitida, a sua validação inclui: a vinheta, data e assinatura do médico prescriptor; a vinheta do local de prescrição; a vinheta do regime especial (cor verde se o doente for pensionista); e a exceção legal assinalada. Qualquer falha nestas condições é motivo de devolução da receita à farmácia, com recusa de comparticipação.

Em relação às anteriores, as PME desmaterializadas apresentam algumas diferenças:

- Além do número atribuído à prescrição, a BDNP atribui também um código a cada linha de prescrição, assim como dois códigos a utilizar para efetuar a dispensa;
- A assinatura do médico é realizada com recurso a certificado digital qualificado, que garante a identidade e qualidade do prescriptor;
- A verificação do sistema de comparticipação é realizada no ato da prescrição, pelo que o *Sifarma 2000* realiza a comparticipação automaticamente;
- A presença de uma justificação técnica, se existir, é assumida automaticamente pelo *Sifarma 2000*, permitindo ou impedindo o farmacêutico de escolher o medicamento de entre o grupo homogéneo;
- A validade da prescrição é reconhecida automaticamente.

7.2. Comparticipações

Dado o contexto económico dos portugueses, a questão dos descontos possíveis sobre o PVP tem assumido uma enorme importância. Como tal, é importante perceber que tipo de comparticipações existem e como é feita o seu tratamento na farmácia. A gestão das comparticipações envolve a questão económica da farmácia, porque grande parte do preço

dos medicamentos é suportado pelo SNS ou por outros subsistemas privados, pelo que é necessário que tudo seja feito dentro dos trâmites legais. O Decreto-Lei n.º 97/2015¹⁰ prevê que grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos incluídos no regime de PVP máximo podem ser objeto de comparticipação por pedido do titular de AIM. Assim, vem a Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho estabelecer quais são esses grupos, qual o escalão a que pertencem e qual a comparticipação do Estado que é feita sobre o PVP¹⁷:

- a) O escalão A é de 90 % do PVP dos medicamentos;
- b) O escalão B é de 69 % do PVP dos medicamentos;
- c) O escalão C é de 37 % do PVP dos medicamentos;
- d) O escalão D é de 15 % do PVP dos medicamentos.

Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos são os constantes do anexo à referida portaria.¹⁷ A comparticipação é assumida automaticamente pelo *software* quando se trata de uma receita eletrónica, no entanto quando a receita é manual, a comparticipação só é assumida quando é aplicado o plano correto.

O medicamento *Lyrica*® encontra-se numa situação singular, tendo sido estabelecidas regras de prescrição e cedência próprias, visto que o medicamento pode ser prescrito para o tratamento da epilepsia e perturbação de ansiedade generalizada (CFT 2.6), ao qual é aplicado uma comparticipação de 90% (escalão A) ou para o tratamento da dor neuropática (CFT 2.10), ao qual é aplicado uma comparticipação de 37% (escalão C).¹⁸

Além da comparticipação normal do Estado, o preço pago pelo utente pode estar sujeito a um regime especial de comparticipação, o qual prevê dois tipos: em função dos beneficiários¹⁷ e em função das patologias ou grupos especiais. O primeiro tipo depende do estatuto e dos rendimentos auferidos pelo utente, o tipo de comparticipação associado ao medicamento e da posição do mesmo dentro do grupo homogéneo. Dentro destes, toma grande destaque a comparticipação feita aos pensionistas abrangidos pelo Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios que tenham descontado especificamente até 1984. Os regimes de comparticipação têm sofrido grandes alterações, nomeadamente com a criação do Sistema de Preços de Referência e a obrigatoriedade de prescrição por DCI. Até à emissão da Portaria n.º 287/2016, os beneficiários usufruíam de uma comparticipação de 100%, realizado por reembolso do valor pago na farmácia. Atualmente, essa comparticipação é de 100% nos medicamentos comparticipados, exceto quando o mesmo esteja incluído em grupo homogéneo: o valor máximo da comparticipação é calculado por aplicação da percentagem de 100% sobre o preço de referência do grupo homogéneo. Ou seja, caso o PVP do medicamento em questão seja superior ao preço de referência, o utente tem de suportar a diferença.¹⁴ O preço de referência é calculado segundo o ponto 2 do artigo 19º do Decreto-Lei n.º 97/2015: “O preço de referência para cada grupo homogéneo corresponde à média dos cinco PVP mais baixos praticados no mercado, tendo em consideração os medicamentos que integrem aquele

grupo.”¹⁰ A comparticipação é feita no momento da dispensa. O segundo tipo, ativado apenas em prescrições por médicos especialistas, abrange à data as seguintes patologias: paramiloidose, lúpus, hemofilia, hemoglobinopatias, doença de Alzheimer, psicose maniaco-depressiva, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, dor oncológica moderada a forte, dor crónica não oncológica moderada a forte, procriação medicamente assistida, psoríase e ictiose. As patologias abrangidas por regimes especiais, assim como as respetivas condições de dispensa, encontram-se listadas na página *online* do INFARMED (seção “Regimes excecionais de comparticipação”).

Além destes regimes de comparticipação do Estado, os utentes podem ainda beneficiar de comparticipações asseguradas por subsistemas de saúde, como o SAMS (Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas), CTT, SAVIDA, Médis, Multicare, Liberty Seguros, etc. Para que o mesmo seja aceite, o número de beneficiário, constante no cartão, tem de ser validado.

7.3. A venda de genéricos em Portugal

O objetivo definido pelo Estado para a venda de genéricos é que representem 50% das vendas e, para promover uma utilização mais custo-efetiva destes, foi aprovada por portaria a atribuição de um incentivo às farmácias. A Portaria nº 262/2016 vem dessa forma regular a remuneração específica às farmácias em função do seu contributo na redução dos preços de referência, a qual é conseguida através da descida do seu PVP. Assim, como referido no ponto 2 do artigo 2º do documento mencionado, “por cada embalagem de medicamentos dispensada, a farmácia é remunerada em 0,35€ por cada embalagem de medicamentos dispensados com preço igual ou inferior ao 4.º preço mais baixo do grupo homogéneo”.¹⁹ Trimestralmente, é apurado o montante de poupança alcançada pelo Ministério da Saúde através da redução do preço de referência e os custos em que incorreu com o pagamento às farmácias. Caso o balanço seja negativo (custos superiores à poupança) o desconto é abatido aos montantes devidos pelo Ministério da Saúde apurados pelo Centro de Conferência de Faturas, sendo o desconto proporcional ao valor de faturação. A faturação da remuneração específica e o pagamento fazem-se nos mesmos termos, prazos e condições das comparticipações dos medicamentos.²⁰

7.4. Venda de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEPs)

De forma geral, a dispensa de MEPs segue as mesmas regras dos outros MSRM. No entanto, ambos o utente e o seu representante têm de ser identificados com recurso a cartão de identificação. Após a finalização da venda, além da fatura do pagamento entregue ao utente, são impressas duas cópias comprovativas da venda de MEPs, as quais devem ser guardadas em local destinado para o efeito. Caso se trate de uma prescrição materializada, a mesma deve ser também guardada, para ser enviada cópia ao INFARMED, como descrito adiante.

8. Indicação farmacêutica e automedicação

Apesar da enorme importância a nível da adesão farmacoterapêutica do doente aos medicamentos prescritos, o farmacêutico possui um valor diferencial nos casos de indicação farmacêutica e de automedicação, pois é, a maioria das vezes, o único profissional de saúde em contato com o doente.

O Manual BPF designa de Indicação Farmacêutica a cedência de um MNSRM selecionado pelo farmacêutico ou de um eventual tratamento não farmacológico, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno ou sintoma menor, de caráter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. A abordagem sugerida envolve:

1. Entrevista do doente, na qual é recolhida informação, como sintomas ou motivo de consulta, duração do problema de saúde, existência de outros sinais e sintomas, outros problemas e outros medicamentos que o doente toma. Com esta informação, o farmacêutico toma a decisão de se responsabilizar pelo tratamento ou de encaminhar para o médico ou outro especialista.
2. Intervenção farmacêutica, na qual o farmacêutico indica uma opção terapêutica, farmacológica ou não farmacológica, oferece outro tipo de cuidados farmacêuticos, como o seguimento ou educação para a saúde.
3. Avaliação dos resultados clínicos, sendo que sempre que possível a intervenção deve ser registada. Além de permitir perceber a evolução do problema inicial do doente, é uma outra forma de adquirir novos conhecimentos, os quais poderão ser postos em prática com outros doentes.⁶

A cedência de medicamentos em automedicação ocorre quando a instauração de um tratamento específico ocorre por iniciativa própria do doente. Nesta situação, o farmacêutico tem como principal obrigação orientar a utilização ou não utilização do medicamento solicitado. A automedicação deve ser feita segundo os mesmos princípios do uso racional do medicamento.

Passíveis de serem usados por indicação farmacêutica ou automedicação estão os MNSRM, classificados dessa forma por não cumprirem os requisitos dos MSRM (artigos 114º e 115º do Decreto-Lei n.º 176/2006)⁷, e incluídos numa lista atualizada emitida pelo INFARMED na sua página oficial. As situações passíveis de serem tratadas com esta abordagem encontram-se também descritas em anexo do Despacho n.º 17690/2007.²¹

A maioria das situações passíveis de serem controladas por indicação farmacêutica disseram respeito a obstipação, rinite alérgica sazonal com diagnóstico médico prévio, hipersecreção brônquica e hipossecreção conjuntival. De forma geral, a minha abordagem era iniciada de forma a perceber se os doentes já realizavam habitualmente alguma terapia de forma eficaz.

Para o tratamento da obstipação, existem várias alternativas que dependem, entre outros fatores, da rapidez de ação que a pessoa precisa. A maioria dos laxantes possuem início de ação de algumas horas, pelo que a administração é geralmente feita antes de deitar, para que o efeito seja conseguido de manhã. É o caso dos medicamentos com macrogol, cujo mecanismo é o aumento da secreção de água para o intestino que leva ao aumento do volume fecal, obrigando à estimulação dos movimentos intestinais. São medicamentos relativamente seguros e a dose deve ser estabelecida pela pessoa através de uma titulação gradual. Outras alternativas incluem medicamentos com picossulfato de sódio; no entanto, o seu mecanismo de ação pode levar a habituação e perda excessiva de água e eletrólitos, pelo que o seu uso prolongado não é recomendado. De forma geral, os medicamentos constituídos por produtos naturais têm tido uma aceitação cada vez melhor e, para o problema da obstipação, alguns dos utentes aceitaram a sugestão de um produto que consiste em micro-enemas à base de mel. A obstipação é um problema de saúde que na maioria das vezes não é grave, mas provoca muito desconforto e pode evoluir para outros mais graves, como a ocorrência de hemorroidas, pelo que deve ser tratado com a maior rapidez possível. Além da abordagem farmacológica pode melhorar enormemente e até ser prevenido por medidas não farmacológicas, pelo que o aconselhamento a este nível é de extrema importância. Neste sentido, a ingestão adequada de água, nomeadamente água morna em jejum, a ingestão de fibras e fruta como o *kiwi*, a prática de desporto, e uma posição adequada durante a evacuação poderão melhorar muito o problema.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Ao longo do meu período de estágio realizei a cedência de dispositivos médicos, produtos de dermocosmética, medicamentos de uso veterinário e produtos fitoterápicos e suplementos alimentares. Outros tipos de produtos de saúde como produtos dietéticos de alimentação especial e produtos dietéticos infantis podem também ser dispensados numa farmácia; no entanto, não tendo realizado nenhuma dispensa ou aconselhamento, não considere relevante a sua descrição no presente relatório.

9.1. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são regulamentados pelo INFARMED ao abrigo do Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho, que estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios. Segundo este documento, um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo isoladamente ou em combinação, incluindo *software* (...) cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos (...)”, distinguindo-se desta forma de um medicamento. Pode ter como finalidade, identificada pelo fabricante: “i)

diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) controlo da conceção.”²² Com base em critérios definidos no anexo IX do artigo 4.º do mesmo Decreto-Lei podem ser classificados em categorias de risco.

Os dispositivos médicos são produtos de venda quase tão comuns como os medicamentos, pelo que o farmacêutico deve estar convenientemente informado sobre eles, essencialmente sobre o seu modo de utilização. Alguns dos dispositivos médicos mais vendidos na farmácia são: testes de gravidez, lancetas e tiras reativas para medição da glicémia, sacos de colostomia, meias de compressão, material de penso, etc.

O Decreto-Lei nº 97/2025 previu também a possibilidade de regime de comparticipação dos dispositivos médicos. Neste sentido, foram recentemente publicadas a Portaria nº92-E/2017 e a Portaria n.º 92-F/2017, para criar regimes de comparticipação para apoio a doentes com incontinência ou retenção urinária¹⁹, e o apoio aos doentes ostomizados¹⁹, respetivamente. A comparticipação é de 100%, sendo que a prescrição deve ser feita por via eletrónica e incluir a marca e o modelo do dispositivo, selecionado de entre os grupos referidos em anexos.

9.2. Dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos cosméticos são tratados ao abrigo do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, no qual são definidos como “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”.²²

De forma geral, os utentes dirigem-se à farmácia para comprar estes produtos por 3 razões principais:

- Precisam de uma opinião profissional (que reconhecem nos farmacêuticos) quanto ao produto que será mais aconselhado para a sua situação;
- Já são clientes fidelizados e podem usufruir de algum tipo de condição especial (por exemplo o rebate ou a acumulação de pontos no Cartão Saúde+);
- Existem campanhas promocionais.

A Farmácia São Cosme trabalha com várias marcas de dermocosmética, sendo a *Vichy*®, a *Uriage*®, a *Ducray*®, a *Bioderma*®, a *La Roche Posay*® e a *Avène*®, as mais significativas. Cada marca possui diversas gamas, de acordo com o problema que quer corrigir e as especificidades das pessoas. Desta forma, é essencial que os farmacêuticos conheçam bem os produtos disponibilizados pela farmácia e quais os mais adequados a cada tipo de situação.

Durante o meu período de estágio, apercebi-me que os produtos mais procurados se destinavam ao tratamento e/ou controlo da pele sensível, pele atópica, pele acneica e rugas e à hidratação da pele do bebé. Estando a entrar a altura do Verão, a procura de solares também começou a aumentar.

9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

A fitoterapia consiste na utilização de medicamentos à base de plantas com vista a obter efeitos terapêuticos. Apesar de serem produtos naturais, o seu uso não está isento de contraindicações, efeitos adversos, e interações medicamentosas, os quais têm sido bastante estudados e divulgados. Dessa forma, é necessário um estudo conveniente sobre eles, de forma a garantir ao doente um tratamento eficaz e seguro. A Farmácia São Cosme disponibiliza alguns produtos fitoterápicos que não constituem, no entanto, uma parte significativa das vendas. Duas das marcas que se podem encontrar na farmácia são:

- *Bekunis®*, medicamento laxante, contendo sene e bisacodilo;
- *Arkocápsulas®*, gama de produtos para várias indicações, nomeadamente:
 - *Alcachofra Arkocápsulas®*, usado no alívio dos distúrbios digestivos tais como dispepsia, enfartamento, distensão abdominal e flatulência;
 - *Harpadol Arkocápsulas®*, usado no tratamento da dor articular ligeira;
 - *Orthosiphon Arkocápsulas®*, usado para aumentar o volume de urina e a eliminação de urina, como adjuvante de queixas ligeiras do trato urinário.

Os suplementos nutricionais são regulamentados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e têm como objetivo complementar uma alimentação equilibrada através da administração de vitaminas, minerais, antioxidantes, estimulantes e ácidos gordos. De acordo com os seus constituintes podem ter várias indicações, como redução da fadiga, melhoria da função cognitiva, aumento da concentração, controlo dos níveis de glicémia ou colesterol, etc. Na farmácia, há varias marcas disponíveis, nomeadamente a *Cerebrum®*, a *BioaAtivo®* e a *Centrum®*.

9.4. Medicamentos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho²³, os medicamentos de uso veterinário (MUV) são definidos como “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”. São regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária que é a responsável por definir as políticas de todo o circuito do medicamento, nomeadamente o fabrico, a distribuição, a

comercialização, a rotulagem, a farmacovigilância, a AIM, a publicidade e a importação e exportação.

Durante o meu período de estágio dispensei alguns MUV, sendo os mais procurados as pílulas anticoncepcionais para cães e gatos e os desparasitantes externos e internos; nestes casos, é essencial conhecer o peso do animal. Um fato que considerei curioso foi a procura *off label* de alopurinol para o tratamento da Leishmaniose canina. O mecanismo de ação proposto baseia-se na incorporação do fármaco no RNA do parasita, interferindo com a sua síntese proteica e o seu crescimento. No entanto, estudos existentes consideram-no um tratamento pouco eficaz, especialmente se isolado.²⁴

10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

O farmacêutico, enquanto agente de saúde multidisciplinar, tem a capacidade de prestar outro tipo de cuidados ao utente, além da cedência de medicamentos e produtos. Neste contexto, a Farmácia São Cosme realiza a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e a administração de algumas vacinas.

10.1. Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A medição de parâmetros bioquímicos e dos parâmetros antropométricos constituem indicadores do estado de saúde do utente e podem ser usados para avaliar a eficácia de determinados tratamentos. De acesso fácil, são dos serviços mais requisitados nas farmácias, atualmente.

A Farmácia São Cosme tem à disposição dos seus utentes a determinação da glicémia, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico, usando para todos eles o equipamento de diagnóstico *in vitro Reflotron® Plus*, marca registada da Roche. O *Reflotron® Plus* funciona com base no princípio de fotometria de refletância e utiliza pequenas amostras de sangue total, colocado na matriz de tiras-teste reativas da mesma marca. Os resultados são fiáveis e obtidos em poucos minutos. A manutenção principal consiste numa calibração periódica com as tiras reativas *Reflotron® Clean + Check*, após o qual o equipamento é considerado aceite se os três valores determinados estiverem dentro dos intervalos indicados pelo fabricante.

Os parâmetros antropométricos podem ser medidos pelos próprios utentes, com ou sem auxílio de um farmacêutico, através de um equipamento multifuncional eletrónico ativado pela introdução do dinheiro necessário, e permite a medição do peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca e índice de massa corporal.

Os resultados das medições são apontados em cartões de registo, que permitem avaliar a evolução de cada parâmetro. Os valores de referência são os indicados pelas Normas de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral de Saúde e encontram-se resumidos nesses cartões, de forma a orientar o farmacêutico e a informar o utente.

A principal função do farmacêutico é saber interpretar os resultados obtidos e, com base neles e na história clínica, saber aconselhar o utente e perceber se é necessária a referenciação médica. O aconselhamento inclui a explicação dos resultados, a sensibilização para a adoção de determinadas medidas, farmacológicas ou não farmacológicas, e ainda o incentivo a manter boas atitudes que os utentes já pratiquem.

Durante o meu período de estágio realizei por diversas vezes a medição dos vários parâmetros e foi-me permitida ainda o aconselhamento aos utentes. Os utentes que atendi incluíram idosos que fazem medicação crónica, adultos que querem prevenir a necessidade da administração de fármacos, encontrando-se especialmente recetíveis ao uso de suplementos alimentares, e ainda uma jovem com um distúrbio da tiroide, a quem foi recomendado a medição periódica da glicémia.

10.2. Administração de vacinas

A administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação é, por indicação na Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, um dos serviços de promoção da saúde que podem ser prestados nas farmácias e, para que possa ser realizado tem de cumprir o que foi deliberado pelo INFARMED na sua Deliberação n.º 139/CD/2010 de 21 de outubro, nomeadamente quanto ao responsável e executor da administração e quanto às condições do gabinete de atendimento personalizado.^{25,26} Durante o meu período de estágio não realizei nem observei a administração de vacinas.

11. Preparação de medicamentos

A preparação de manipulados é uma função cada vez mais em desuso na farmácia comunitária, nomeadamente devido à grande diversidade de medicamentos existentes no mercado. Durante o meu período de estágio tive oportunidade de observar a preparação do manipulado Vaseline Salicilada a 30% e de realizar a preparação da pomada propriamente dita de Ácido Salicílico, *Dermovate*® pomada e vaselina sólida, sob a supervisão de um farmacêutico. O processo de preparação do manipulado incluiu a verificação da existência em *stock* de todas as matérias-primas, os cálculos necessários, a realização das quebras, o preenchimento da Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado, a consulta e a realização da técnica de manipulação, a determinação do prazo de validade e das condições de conservação, a elaboração do rótulo e do folheto para entregar ao utente e o cálculo do preço de venda. No fim, foi necessário ainda atualizar as fichas de movimentação das matérias-primas.

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, aprovou as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, incluindo as diretrizes sobre: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas; materiais de embalagem; manipulação; controlo de qualidade e rotulagem.²⁷

O preço de venda ao público é calculado conforme os critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e inclui os seguintes fatores:

- Valor dos honorários da preparação, que tem por base um fator (F) cujo valor é atualizado periodicamente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor (para o ano de 2017, o INFARMED estipulou que seria igual a 4.92);
- Preço das matérias-primas sem Imposto sobre Valor Acrescentado (IVA);
- Preço dos materiais de embalagem sem IVA;
- IVA do produto (6%).²⁷

12. Contabilidade e gestão

A farmácia possui obrigações para com as entidades com que se relaciona, nomeadamente as entidades relacionadas com o Ministério da Saúde, com o Ministério das Finanças, a Segurança Social, com os seus fornecedores e mesmo com as empresas que lhes fornecem os serviços básicos (como telefone, internet, água, luz e manutenção das instalações).

Enquanto empresa e entidade empregadora, a farmácia tem obrigações, sendo o diretor técnico o responsável por realizar os pagamentos necessários, assim como organizar e entregar as declarações às entidades respetivas. As obrigações fiscais incluem o pagamento do Imposto sobre pessoas coletivas (IRC), a Tributação Autónoma, o (IVA), o Imposto sobre o Rendimento de Pessoas Singulares (IRS), entre outros. À Segurança Social é necessária a entrega da declaração de remunerações, via eletrónica, o pagamento das contribuições relativas aos trabalhadores e quotizações e a notificação de qualquer alteração referente à empresa.

Mensalmente, tem obrigação de enviar documentos relativos à sua atividade relacionada com os medicamentos a diversas entidades, nomeadamente ao Centro de Conferência de Faturas da Maia (CCF), às entidades privadas de participação, via ANF, e ao INFARMED. De seguida, descrevo os processos e requisitos do envio de informação ao CCF e ao INFARMED, os quais observei e participei.

12.1. Envio de documentos ao Centro de Conferência de Faturas da Maia

O CCF, do Ministério da Saúde, realiza a nível nacional a conferência de faturas para pagamento pelo SNS. A tendência é a de tornar a faturação eletrónica, de forma a agilizar todo o processo de comunicação; no entanto, enquanto continuarem a ser usadas prescrições materializadas, a farmácia terá de continuar a enviar os documentos por correio.

Se dispensado eletronicamente, o receituário é agrupado em quatro tipos de lotes, sem limite máximo de receitas e enviado informaticamente:

- Lote tipo 99 - receitas materializadas dispensadas com sucesso na validação (sem erro);
- Lote tipo 98 - receitas materializadas dispensadas sem sucesso na validação (com erro);

- Lote tipo 97 - receitas desmaterializadas dispensadas com sucesso na validação (sem erro);
- Lote tipo 96 - receitas desmaterializadas dispensadas sem sucesso na validação (com erro).

Se dispensadas sem a utilização dos serviços de dispensa eletrónica, o receituário deve ser separado por tipo de lote (que não os lotes 99,98,97 e 96), num máximo de 30 receitas por lote, conferidos e enviados por correio para suportar a fatura. A sua conferência consiste na verificação de que todas as regras de prescrição e dispensa estão cumpridas, a comparação entre a receita e a fatura impressa no verso, de forma a comprovar que foram cedidos os medicamentos corretos, a presença da assinatura, data e carimbo da farmácia e a assinatura do utente/representante. Qualquer engano detetado deve ser corrigido, justificado e assinado.

A informação a enviar pela Farmácia, até ao dia 10 de cada mês, para efeitos de faturação do mês anterior, em formato papel, é composta por: fatura (em duplicado), notas de débito/crédito (em duplicado), relação resumo de lotes, verbetes de identificação de lotes (que contenham receitas materializadas) e receitas médicas materializadas. Em caso de deteção de erros em qualquer um dos documentos conferidos, o CCF pode proceder a:

- devolução do documento à farmácia, para que esta efetue a correção ou envie o documento ao subsistema correto (caso não seja dirigido ao SNS);
- correção do valor a pagar à farmácia, por apuramento de valor diferente de comparticipação ou em consequência da não aceitação parcial da receita;
- rejeição, sendo que neste caso excepcional a receita não é devolvida à farmácia.

Todo o processo de comunicação entre as farmácias e o CCF encontra-se detalhado no Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS, da Administração Central do Sistema de Saúde, IP (ACSS).²⁴

12.2. Comunicação dos movimentos dos MEPs

Com a periodicidade regulamentada, a farmácia é obrigada a enviar os registos dos movimentos dos MEPs ao INFARMED. Mensalmente, até dia 8, a farmácia deve enviar:

- Cópia das receitas manuais contendo medicamentos constantes das tabelas I e II, com exceção da II-A - após a venda, a receita é copiada para que uma delas possa ficar na farmácia);
- Listagem das receitas dispensadas com medicamentos constantes das tabelas I e II, com exceção da II-A, contendo as informações: identificação do médico prescriptor (nome e número de carteira profissional); número da receita; identificação do medicamento dispensado (nome e número de registo); quantidade dispensada; identificação (nome e número de identificação) e idade do adquirente.

Anualmente, até dia 31 de janeiro, a farmácia deve enviar:

- Registos de entradas e saídas dos medicamentos contendo substâncias incluídas nas tabelas I, II e IV;
- Total de substâncias armazenadas ou utilizadas durante o ano, bem como diferenças relativamente aos correspondentes registos anteriores.

Estes documentos devem ser arquivados na farmácia durante 3 anos, período durante o qual podem ser pedidos para consultar se ocorrer uma fiscalização por parte do INFARMED.

Por procedimento interno, são impressos mensalmente e ficam em arquivo na farmácia a lista de entradas; a lista de saídas, com informação do médico prescriptor, do medicamento, do doente e do adquirente; e as cópias das faturas ordenadas por número (anexadas à receita manual, se aplicável). Durante o estudo destes documentos apercebi-me de que em caso de abate de uma venda, a venda seguinte (pode corresponder à mesma prescrição) nunca assume o mesmo número.

12.2.1. Receção de resumo das encomendas pelos fornecedores

De acordo com a política interna dos fornecedores e com o volume de encomendas, é enviada à farmácia um documento em duplicado com o resumo das encomendas enviadas contendo MEPs, para que seja assinado pelo diretor técnico. Uma das cópias é reenviada ao fornecedor, enquanto outra permanece na farmácia. Este documento é uma garantia de que os medicamentos enviados são realmente os rececionados na farmácia, caso exista uma fiscalização do INFARMED.

12.3. O pagamento aos fornecedores

O pagamento aos fornecedores é feito de acordo com a política interna deles, sendo que eles enviam periodicamente um documento detalhado com todos os valores referentes às faturas, notas de débito/crédito, IVA aplicado e condições de pagamento. A título de exemplo, a Plural envia o Resumo de Encomendas satisfeitas com uma frequência semanal. Neste documento vêm discriminadas todas as faturas da semana anterior com: data, tipo de documento, podendo ser fatura, nota de crédito (se o valor não processado for positivo) ou nota de débito (se o valor não processado for negativo), número do documento e valores de custo, com e sem IVA.

São indicados os escalões de cada produto, assim como as margens de comercialização, e as taxas aplicadas sobre cada produto: isentos (0%), taxa reduzida (6%) e taxa normal (23%). Ao total a pagar obtido são deduzidos os descontos feitos à farmácia pelo armazenista. A farmácia pode ainda ser beneficiada, caso realize o pagamento do resumo no prazo útil estabelecido.

13. Conclusão

A atividade farmacêutica em contexto de farmácia comunitária é muito mais que a simples venda de medicamentos. Expandem-se de forma a abranger os interesses dos utentes, o respeito pelo medicamento e a necessidade de ser economicamente sustentável.

A realização do estágio curricular, no qual fui integrada como parte da equipa, assim como a realização deste relatório, permitiram-me mais que consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos cinco anos de aulas: permitiram-me desenvolver novas capacidades, como pessoa e como futura farmacêutica. Apercebi-me da diversidade de utentes que podem recorrer à farmácia, do desafio enriquecedor que é trabalhar com outros profissionais e da necessidade de mantermos uma postura flexível e direcionada para a aprendizagem constante.

Este relatório apresenta-se assim como um resumo das atividades que desenvolvi durante o estágio, relativas ao circuito do medicamento, aos cuidados farmacêuticos e à gestão da farmácia, dos procedimentos internos que diferenciam a farmácia e das alterações legislativas que influenciam a atividade farmacêutica.

Por toda a disponibilidade e conhecimentos transmitidos ao longo deste estágio, o meu sincero agradecimento a toda a equipa da Farmácia São Cosme.

14. Referências

1. *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.*
2. *Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro.*
3. *Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro.*
4. *Decreto-Lei n.º 58/2016, de 29 de agosto.*
5. *Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho.*
6. *Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Cons. Nac. da Qual. 3ª Edição, (2009).*
7. *Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto.*
8. *Decreto-Lei Nº15/93, de 22 de janeiro.*
9. *Despacho nº 4742/2014, de 21 de março.*
10. *Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.*
11. *Portaria n.º 290-B/2016, de 15 de novembro.*
12. *Portaria n.º 154/2016 de 27 de maio. 1707-1708 (2016).*
13. *Circular Informativa n.º 050/CD/550.20.001. 349, 8-10 (2003).*
14. *Portaria nº 287/2016 de 10 de novembro.*
15. *Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho.*
16. *Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro.*
17. *Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho.*
18. *Circular Informativa nº 076/CD/100.20.200.*
19. *Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho.*
20. *Portaria nº 262/2016, de 7 de outubro.*
21. *Despacho n.º 17690/2007.*
22. *Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho.*
23. *Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de Junho. Diário da Repub. 1ª serie-, 5048-5095 (2008).*
24. *Pinhão, C. P. R. Leishmaniose Canina - Estudo de 158 casos da região de Lisboa. (2013).*
25. *Deliberação nº145/CD/2010. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2*
26. *Deliberação n.º139/CD/2010. doi:10.1017/CBO9781107415324.004*
27. *Portaria nº594/2004, de 2 de junho.*

Capítulo 2 - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB), localizado na Covilhã, é uma unidade do SNS, composta por duas unidades hospitalares: o Hospital Pêro da Covilhã e o Hospital do Fundão. Apresenta-se como uma instituição de referência, que presta cuidados de saúde às populações residentes nos concelhos de Belmonte, Covilhã, Fundão e Penamacor. É um Centro Médico Académico acreditado pela *Joint Commission International* (JCI) que apoia, entre outras, a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Possui muitas valências distribuídas pelas suas áreas de atividade, nomeadamente internamento, consulta externa, hospital de dia, serviço domiciliário, bloco operatório e meios complementares de diagnóstico e terapêutica.¹

Os Serviços Farmacêuticos (SF) hospitalares têm como principal função disponibilizar os medicamentos aos doentes internados, em ambulatório ou a realizar tratamento em hospital de dia. O acompanhamento dos doentes e o uso racional dos medicamentos assentam nas atividades de Farmácia Clínica, Farmacovigilância, Farmacocinética Clínica, Ensaios Clínicos e Informação. Além da acreditação pela JCI, é um dos serviços certificados pela norma NP EN ISO 9001/2008 desde 2011, que constituem um compromisso de manter uma forte política de gestão da qualidade em todo o circuito. Dando respostas ao nível de uma assistência técnica altamente diferenciada e especializada, do ensino e da investigação, é exigida uma permanente atualização técnico-científica dos profissionais face às novas terapêuticas e às novas abordagens. O seu funcionamento cumpre o *Regulamento geral da Farmácia hospitalar*, materializado no Decreto-Lei nº 44204 de 2 de fevereiro de 1962², o *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar* da Ordem dos Farmacêuticos³ e o *Manual da Farmácia Hospitalar*⁴, do INFARMED.

A comunicação interna dos SF com os restantes serviços do hospital é realizada maioritariamente por via eletrónica, o que permite uma rentabilização de recursos, o aumento da rapidez de resposta e a diminuição dos erros.

O presente relatório permite descrever os conhecimentos adquiridos e as atividades desenvolvidas durante o estágio, no qual participei ativamente do dia-a-dia de cada setor dos SF. Como o estágio decorreu durante o período de preparação da vistoria da JCI, participei também em alguns dos processos de gestão do controlo de qualidade adotados pelo serviço.

2. Organização dos Serviços Farmacêuticos

2.1. Apresentação dos Serviços Farmacêuticos

Os SF do CHCB são assegurados por uma equipa constituída por farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT) (especificamente técnicos de farmácia), assistentes operacionais (AO) e um funcionário administrativo, que se distribuem por áreas funcionais. Ainda que trabalhem de forma interligada distinguem-se as seguintes áreas de trabalho: seleção e aquisição; recção e armazenamento; distribuição a partir do armazém central; distribuição em dose unitária; distribuição em ambulatório; distribuição em circuitos especiais; farmacotecnia; farmácia clínica; farmacocinética clínica; farmacovigilância; ensaios clínicos; informação do medicamento e comissões técnicas.

De forma a garantir a qualidade dos serviços, assim como a standardização dos mesmos, os profissionais devem reger-se pelos procedimentos instituídos, nomeadamente Procedimentos Internos e Procedimentos Operativos, disponíveis para consulta através de pastas eletrónicas partilhadas e da intranet do CHCB.

2.2. O sistema informático

O trabalho realizado pelos SF é quase na sua totalidade suportado pelo *software* Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), desenvolvido pela *Glintt*, que é compatível com o *software* S-Clínico Hospitalar, usado por quase todos os serviços clínicos (SC) do CHCB, com exceção dos serviços de internamento, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC).

O SGICM, aplicável ao longo do circuito do medicamento, permite realizar e conferir o estado das encomendas; conhecer e gerir *stocks* e movimentos dos medicamentos e produtos farmacêuticos; aceder a informação relativa aos medicamentos; rececionar, validar e cumprir a prescrição; e realizar consumos diretos a doentes e serviços. As suas principais vantagens incluem, entre outras, o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, a diminuição de erros associados ao medicamento, como interações e contraindicações, a racionalização da terapêutica e dos produtos farmacêuticos, um maior controlo de todos os custos associados à terapêutica, a redução do tempo dedicado à gestão e o aumento do tempo dedicado aos cuidados dos doentes nas enfermarias.

3. Gestão e logística dos Serviços Farmacêuticos

O Setor de Aquisições e Logística possibilita a aquisição dos bens a serem distribuídos pelos restantes sectores dos SF. A equipa é constituída por um farmacêutico, que a coordena, um TDT, um AO e vários administrativos afetos ao Serviço de Logística Hospitalar. Este setor é

responsável por: seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, receção, armazenamento e distribuição dos mesmos.

3.1. Seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos

O farmacêutico do Setor de Aquisições e Logística pertence à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), sendo responsável pela seleção de medicamentos usados em âmbito hospitalar, de forma a respeitar o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT).⁵ O Guia Farmacoterapêutico deve ter em conta as necessidades terapêuticas próprias de cada hospital, nomeadamente em relação às valências clínicas existentes, além de critérios de eficácia, segurança e custos. O farmacêutico deve sinalizar à CFT oportunidades de concentração da prescrição, de forma a obter melhores condições de aquisição, e elaborar estudos de impacto económico dos fármacos cuja inclusão ao Guia Farmacoterapêutico do hospitalar é proposta.

3.2. Aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos

Diariamente, é realizado pelo Setor de Aquisições e Logística dos SF um pedido de compra ao serviço de Logística Hospitalar, via eletrónica, para os artigos cujo *stock* se encontre abaixo do ponto de encomenda, de forma a evitar rutura de *stock*. O ponto de encomenda é estipulado de acordo com estimativas de consumo, que avalia tendências de consumo com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior. As estimativas dos pontos de encomenda são atualizadas mensalmente relativamente a medicamentos das classes A e B e uma a duas vezes por ano no caso de medicamentos da classe C - a classificação ABC diz respeito ao impacto económico de um determinado produto, sendo o grupo A respeitante aos artigos de maior impacto económico e C aos artigos de menor impacto, que têm geralmente um maior *stock*. Esta estimativa é relativamente fácil quando se consideram medicamentos de consumo regular, como os soros fisiológicos; pelo contrário, para medicamentos como a isoprenalina, que apresentam consumos irregulares, esta estimativa é complicada, pelo que se torna importante a definição de *stocks* teóricos de medicamentos emergentes tendo em conta uma suposta necessidade. O estabelecimento de *stocks* teóricos é feito de acordo com a indicação de comissões de médicos especialistas. Além do ponto de encomenda, é também preciso definir os *stocks* máximos, de forma a determinar a quantidade a adquirir.

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos a adquirir devem ter ficha própria no sistema informático, com identificação feita por código ao abrigo do Código Hospitalar Nacional do Medicamento - todos os medicamentos constantes do FHNM têm um código associado que é igual em todos os hospitais no país.

Existem vários tipos de procedimentos possíveis de aquisição, nomeadamente: aquisição centralizada pelos Serviços Partilhados pelo Ministério da Saúde (SPMS) e publicada no

Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde (CAPS); consultas ao abrigo do CAPS; concursos limitados; concursos internacionais; consulta direta com os fornecedores; negociação, com ou sem publicação prévia de anúncio; e requisições urgentes a fornecedores locais, como farmácias comunitárias. Para que o processo de aquisição seja o mais vantajoso para o Hospital, o farmacêutico deve manter-se informado das condições de venda propostas por cada laboratório e armazenista e ter capacidade de promover negociações e parcerias com a Indústria. No entanto, o processo centralizado através de Contratos Públicos de Aprovisionamento, com recurso ao Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde, é bastante favorável, permitindo melhores condições de negócio e diminuição do trabalho administrativo das instituições.

3.2.1. Pedidos de Autorização de Utilização Excepcional

Os pedidos de Autorização de Utilização Excepcional (AUE) surgem da necessidade do uso de medicamentos que, embora não possuam AIM ou não estejam comercializados em Portugal, são imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias; são concedidos para medicamentos que já pertençam ao Formulário Nacional de Medicamentos e que os hospitais do SNS necessitam de adquirir de forma recorrente. Cada pedido de AUE diz respeito a um único medicamento e a uma dada quantidade considerada necessária para o ano a que se refere o pedido - caso haja necessidade de maior quantidade de um determinado medicamento, deve ser realizada uma adenda ao pedido de AUE.

De forma a promover a poupança, a criação de sinergias e o aumento da produtividade, houve uma tentativa de centralizar os pedidos de aquisição de AUE pelos SPMS, libertando as instituições desta função. No entanto, este procedimento ainda não se verifica e os hospitais continuam a realizar todo o processo de aquisição, incluindo a seleção dos fornecedores disponíveis para importações após a aprovação do INFARMED.

3.3. Receção dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos e matérias-primas

Todas as encomendas do hospital são recebidas pelo Serviço de Logística Hospitalar que, após dar entrada informática dos produtos rececionados, encaminha os medicamentos e outros produtos farmacêuticos para o local de verificação dos SF reservado para o efeito - um local independente com acesso ao exterior para facilitar os processos de carga e descarga. É importante que na receção sejam mantidas as condições de conservação ou segregação exigidas, nomeadamente para os medicamentos de frio, que devem ser armazenados imediatamente num frigorífico até à conferência, e para os medicamentos citotóxicos, que devem ser colocados em local isolado e bem identificado. A verificação é realizada diariamente por um TDT e um assistente técnico do Serviço de Logística Hospitalar que verificam se o produto pedido corresponde ao pedido enviado, assim como as respetivas

quantidades, lotes, validades e estado de conservação. Em caso de dúvida ou não conformidade, artigo adquirido pela primeira vez ou provenientes de outro fornecedor, o farmacêutico responsável do setor deve ser alertado. Todas as embalagens danificadas ou artigos cujo transporte não respeite as condições de conservação exigidas devem ser recusados e as embalagens de citotóxicos devem ser inspecionadas para confirmar que não ocorreu nenhuma quebra ou derrame. Com a encomenda vêm duas guias de receção, ficando uma armazenada nos SF e outra no Serviço de Logística Hospitalar, e uma guia de avaliação do desempenho dos fornecedores. Além destes, há artigos que têm de ser acompanhados por outros documentos, com risco de não poderem ser rececionados: medicamentos estupefacientes e psicotrópicos devem ser acompanhados de duplicado do Anexo VII; com os hemoderivados devem vir o certificado de libertação do lote e o boletim de análise; e as matérias-primas têm de ser acompanhadas pelo boletim de análise, o qual deve estar de acordo com as especificações da respetiva monografia, e da Ficha de Dados de Segurança, se for classificada como “Perigosa”. Os medicamentos com prazo de validade inferior a seis meses só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pela aquisição dos produtos ou pela Direção do serviço, depois de estudada a viabilidade de consumo do mesmo. Torna-se importante garantir que, caso o medicamento não seja consumido atempadamente, o fornecedor permita a sua devolução ou que existam Hospitais ou outras instituições que recebam o produto de forma a ser escoado. Estas medidas permitem ao hospital não perder dinheiro, assim como diminuir o desperdício.

3.4. Armazenamento

Após a receção, todos os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são armazenados nas respetivas prateleiras, identificadas com etiquetas com o código e designação do artigo e código de barras. Os medicamentos são organizados por ordem alfabética de DCI e para que sejam consumidos primeiro aqueles que apresentem menor prazo de validade. O armazenamento é realizado pelo AO e pelo TDT, exceto no caso de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos em que é feito apenas pelo TDT. Sempre que as embalagens primárias dos medicamentos não contenham toda a informação necessária à sua distribuição individual, estes devem aguardar até ser rotulados pelo AO. Dos rótulos, elaborados pelo TDT, deve constar a DCI, a dose, a forma farmacêutica, o lote e a data de validade. Ficam dispensados de rotulagem os medicamentos que saem em grande quantidade para o setor de Ambulatório e aqueles que vão ser reembalados pela FDS. Inicialmente, o armazenamento é feito no Armazém Central, a partir do qual é feita a distribuição para todos os restantes setores. No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversas áreas:

- sector geral, que inclui prateleiras para medicamentos de uso geral e outras para grupos mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, formas de uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para

estomatologia e anticoncepcionais) - os medicamentos mais consumidos podem ainda ser encontrados em módulos de apoio na bancada de trabalho;

- reservas, para artigos cuja quantidade excede a capacidade do seu espaço próprio;
- alimentação entérica e alimentação parentérica;
- estupefacientes e psicotrópicos;
- medicamentos de ensaios clínicos;
- produtos termolábeis, os quais se distribuem por duas câmaras frigoríficas;
- matérias-primas, arrumadas no laboratório de farmacotecnia;
- injetáveis de grande volume e desinfetantes, armazenados em salas próprias;
- inflamáveis, em sala adaptada para o efeito.

No armazenamento, assim como nas restantes etapas do circuito do medicamento, é necessário assegurar sempre que todas as condições de conservação são cumpridas, nomeadamente a temperatura, a humidade, a proteção da luz e a segurança de produtos sujeitos a condições especiais, a qual obriga a que algumas zonas de arrumação tenham certas particularidades. Neste sentido:

- as prateleiras de armazenamento de citotóxicos estão sinalizadas com fita vermelha e branca e possuem uma barreira nos seus limites, de forma a dificultar uma queda e derrame;
- a sala de inflamáveis é um local individualizado, com porta corta-fogo e paredes reforçadas e resistentes, com chão impermeável, inclinado e drenado para bacia coletora sem ligação ao esgoto, sem fontes de calor e luz intensas, além de um sistema de ventilação e deteção de fumo e extintor;
- as matérias-primas devem ser armazenadas tendo em consideração as condições ambientais exigidas e incompatibilidades, de acordo com o documento interno Plano de Gestão de Resíduos e Materiais Perigosos, pelo que é muito importante conhecer as classes de perigo associadas a cada produto e consultar, sempre que necessário, a lista de incompatibilidades construída;
- os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos encontram-se fechados em cofre de metal de dupla fechadura;
- os gases medicinais encontram-se em área separada;
- os medicamentos que necessitam de ser conservados em refrigeração, como as insulinas, os interferões, o filgrastim e o octreótido encontram-se em câmaras frigoríficas com controlo e registo permanente de temperatura e sistema de alarme automático, sendo o seu transporte para os serviços clínicos feito com termoacumulador;
- a dinoprostona é o único fármaco, à data, que necessita de ser conservado em arca congelador, a uma temperatura de -15°C ;

- medicamentos fotossensíveis, como o paracetamol injetável, a associação de piperacilina e tazobactam e o labetalol devem ser protegidos da exposição direta da luz através do uso de sacos brancos ou do uso de papel de alumínio, respetivamente.

A partir do Armazém central (A10), os medicamentos são distribuídos para os serviços clínicos e para os outros armazéns: armazém correspondente à farmácia satélite do Hospital do Fundão (A11), armazém 12 da dose unitária (A12), o armazém 13 do setor da farmacotecnia (A13), os armazéns 14, 15, 16 e 17, correspondentes aos *Pyxis* do Bloco Operatório (A14), da Urgência Pediátrica (A15), da UCAD (A16) e da Urgência Geral (A17), respetivamente, o armazém 18 de quarentena (A18), onde se encontram os medicamentos a aguardar devolução e/ou abate, e o armazém 20 do setor de ambulatório (A20). Nestes locais, existem outros mecanismos de organização, como a separação segundo as formas farmacêuticas.

3.5. Controlo de qualidade

Existem procedimentos que asseguram a qualidade, a eficácia, a rentabilidade e a segurança, sendo as conferências quantitativa e qualitativa dos medicamentos comuns a todos os setores. A conferência quantitativa diz respeito à contagem de *stocks*, que é feita com uma periodicidade dependente da classe do artigo e da disponibilidade do setor. No armazém central e no armazém da dose unitária, as contagens são realizadas diariamente de acordo a classificação ABC; nos restantes setores dos SF é feita semanalmente pelo farmacêutico correspondente; a contagem nos *Pyxis* é feita pelo TDT ou técnico sempre que os mesmos são recarregados com medicamentos. Sempre que existem discrepâncias com os valores teóricos registados no sistema informático, a contagem deve ser repetida e, caso o erro persista, os *stocks* de cada setor devem ser cruzados, visto que a maior parte dos erros são originados devido a transferências feitas de forma incorreta.

A conferência qualitativa diz respeito à verificação dos prazos de validade. Mensalmente, é emitida uma lista de medicamentos cuja validade termina dentro de um período de 4 meses. A partir desta listagem, a existência destes artigos é verificada em cada setor dos SF e registada a sua quantidade, e os resultados são enviados para o Serviço de Logística Hospitalar, a fim de entrar em contato com os fornecedores para uma possível troca ou crédito. Para medicamentos que não são aceites é frequente o farmacêutico responsável entrar em contato com outras instituições com consumo previsível dos mesmos, para tentar o escoamento do produto e evitar o desperdício. Nas gavetas de *stock* de apoio do Armazém 12, é realizado um controlo mensal para verificar a correta arrumação dos medicamentos e registar a presença de medicamentos com validade inferior a 6 meses; este controlo é importante porque, não sendo um sistema de armazenamento informático, medicamentos com validade inferior podem não ser consumidos em primeiro lugar e acumularem. No final de cada mês, retiram-se do *stock* de todos os armazéns os produtos com validade expirada cuja

devolução não foi autorizada e deslocam-se os mesmos para o armazém de quarentena, ficando a aguardar abate ou troca pelo laboratório fornecedor.

4. Distribuição

A distribuição de medicamentos pelos SF disponibiliza os medicamentos e os produtos farmacêuticos aos doentes, para cumprimento da prescrição médica ou outro tipo de requisição. O sistema de distribuição mais usado, devido às suas vantagens a nível de segurança e eficácia, é o sistema de distribuição individual diária em dose unitária para os doentes em regime de internamento; no entanto, como a sua aplicação não é viável para todos os medicamentos, existem outros sistemas alternativos que podem coexistir.

4.1. Distribuição a partir do armazém central

O armazém central distribui os medicamentos para os restantes setores dos SF, para os armazéns periféricos e para os SC, através de metodologias adaptados às necessidades de cada um, de forma a repor os *stocks* definidos de acordo com os perfis de consumo.

4.1.1. Distribuição tradicional ou clássica

A partir do consumo do serviço, é gerada uma requisição eletrónica que é enviada para os SF até às 14 horas dos dias definidos para tal. No armazém central, a requisição é preparada e enviada para o SC, onde o enfermeiro que receciona faz a conferência. De forma a controlar a requisição de alguns tipos de medicamentos e outros produtos, como soros fisiológicos e desinfetantes, foi acordado internamente de que a mesma seria feita por um TDT ou AO dos SF. Desta forma, nos dias definidos, o funcionário desloca-se à Urgência Geral, à Urgência Obstétrica e à triagem da Urgência Geral para verificar as quantidades que existem nas prateleiras ou gavetas e, usando um *PDA* (*personal digital assistant*), realiza uma requisição eletrónica a partir dos *stocks* pré-definidos.

4.1.2. Sistema de reposição de níveis de *stock*

Neste caso, a reposição do *stock* é feita através de carros de armazenamento de medicamentos e é aplicado aos seguintes SC: UCI, AVC, neonatologia, unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). Nestes casos não existe uma requisição eletrónica prévia: em cada gaveta está indicada a quantidade necessária do fármaco e os artigos carregados no carro são imputados aos respetivos serviços por leitura ótica dos códigos de barras das gavetas, usando o *PDA*. No fim de cada mês, o TDT e um AO efetuam a verificação das validades dos medicamentos presentes em cada gaveta. Nem todos os medicamentos podem ser transportados nestes

carros, como os medicamentos que necessitam de refrigeração; por outro lado, para os medicamentos transportados devem ser cumpridas as condições exigidas, como a proteção da luz dos medicamentos fotossensíveis, usando revestimento com papel opaco.

4.1.3. Distribuição semiautomática através de sistemas *Pyxis*

Os *Pyxis* são equipamentos semi-automatizados de distribuição, nos quais são introduzidos os *stocks* mínimo e máximo recomendados, de acordo com as necessidades do serviço clínico que suporta. Os consumos ficam registados informaticamente permitindo ao sistema detetar quando um determinado medicamento alcança a quantidade mínima recomendada. Nos dias estabelecidos para tal, o TDT deve consultar e imprimir a listagem dos medicamentos a repor, assim como a respetiva quantidade - com exceção dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e dos hemoderivados que são controlados pelo farmacêutico afeto ao setor de ambulatório. No processo de reposição, o TDT deve conferir as quantidades existentes no equipamento e ter atenção às validades. Mensalmente, é emitida uma listagem dos medicamentos que estão próximos do prazo de caducidade, e a sua existência tem de ser verificada. Sempre que possível, o medicamento deve ser transferido para outro equipamento ou setor onde o consumo do mesmo seja mais frequente. Os consumos a partir do *Pyxis* podem ser precedidos de prescrição médica e o farmacêutico responsável pelo setor deve proceder à análise e monitorização de discrepâncias, informando o enfermeiro chefe das mesmas e propondo medidas corretivas.

4.1.4. Reposição e transferências para os outros setores dos SF

Além da distribuição de medicamentos para os SC do CHCB, este setor é também responsável pela reposição dos medicamentos nos restantes setores dos SF. Esta distribuição é feita através de requisições eletrónicas semanais, no caso do setor de ambulatório, e requisições diárias, no caso do setor de distribuição unitária, mas também através de transferências, sempre que sejam necessárias, para qualquer um dos setores mencionados. A reposição de *stocks* para o Hospital do Fundão é realizada por pedido semanal de maior volume, complementado pelo envio de medicação necessária duas vezes por dia.

4.2. Sistema de distribuição individual diária em dose unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária permite ceder a cada doente em regime de internamento o medicamento certo, na dose certa, para cada toma. Geralmente a dispensa é realizada para um período de 24 horas, exceto à sexta-feira, dia no qual se prepara a medicação para um período de 72 horas. Este sistema é aplicável a todos os serviços de internamento do hospital, exceto o serviço de Neonatologia. Neste tipo de sistema de distribuição não são enviados alguns tipos de produtos farmacêuticos, nomeadamente

antissépticos e desinfetantes, material de penso, injetáveis de grande volume e medicamentos que estão geralmente em grande *stock* em alguns serviços de internamento, como os que contêm paracetamol, metamizol e tramadol, em regime de SOS.

As vantagens da dispensa de medicamentos através do sistema de distribuição individual diária em dose unitária incluem:

- aumentar a segurança no circuito do medicamento;
- conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- diminuir o risco de interações;
- racionalizar melhor a terapêutica;
- reduzir o tempo e o trabalho nas enfermarias destinados à gestão e preparação de medicamentos, podendo dedicar mais tempo aos cuidados dos doentes;
- atribuir mais corretamente os custos relacionados com a terapêutica, determinando o custo de internamento por cada doente, já que permite calcular o custo da medicação cedida a cada doente tendo em conta os medicamentos devolvidos, o que não é conseguido no sistema de distribuição tradicional ou por reposição de stocks porque os medicamentos utilizados são retirados dos armários das enfermarias, sem conveniente discriminação da sua utilização.

O processo de dispensa do medicamento é iniciado pela prescrição médica, a qual é enviada via *online* para a farmácia e validada pelo farmacêutico. A validação da prescrição é um processo complexo que permite:

- entender a finalidade do plano terapêutico, compará-lo com protocolos de tratamento estabelecidos e ajustá-los ao perfil patológico e farmacológico do doente;
- verificar a existência de duplicações terapêuticas e/ou interações medicamentosas;
- detetar erros de dose, frequência ou via de administração;
- considerar alergias do doente que podem interferir na administração de determinados medicamentos;
- confirmar fórmulas de diluição e/ou reconstituição indicadas e tempos e condições de estabilidade;
- calcular as quantidades de determinados medicamentos que é necessário enviar para o doente, considerando a duração e/ou frequência do tratamento e também os stocks dos serviços;
- fazer cumprir o Formulário Hospitalar;
- detetar prescrição de antibióticos ou outros medicamentos de uso restrito sem preenchimento da respetiva justificação.

Em anexo (Anexo 2.1, ex. 1, ex. 2, ex. 3, ex. 4 e ex. 5), descrevo sucintamente alguns exemplos dos aspetos necessários a ter em conta durante a validação da prescrição.

Constituem importantes objetos da intervenção farmacêutica e devem, sempre que possível, ser registados e quantificados.

Após a validação das prescrições médicas, por serviço, são gerados e emitidos os mapas de distribuição (ou perfil farmacoterapêutico) e são enviados para a sala de preparação da dose unitária, onde um TDT distribui a medicação pelas gavetas dos módulos de cada serviço.

A preparação da dose unitária é realizada recorrendo ao equipamento semi-automatizado *Kardex* e ao *stock* de apoio da sala, que pertencem ao A12 dos SF. O sistema semiautomático vertical *kardex* é um sistema de distribuição que permite o armazenamento de medicamentos, fazendo uma gestão de *stocks*, validades e lotes. Após a validação das prescrições, o SGICM envia-lhe o mapa terapêutico de cada doente que o converte de forma a fazer a distribuição por medicamento. Nos armários de apoio, a medicação encontra-se organizada e distinguida de acordo com a forma farmacêutica, o nome da substância ativa, a dosagem e a via de administração.

Cada gaveta dos módulos corresponde a um doente e tem de estar devidamente identificada com uma etiqueta que inclui o nome, o número do processo, o serviço, o número da cama e a data. Os módulos podem ser acompanhados por caixas grandes, denominadas banheiras, para acomodar e transportar os medicamentos de grande volume - nestes casos, a medicação deverá ser identificada com etiqueta autocolante identificativa, igual à da gaveta do respetivo doente. Nas gavetas respetivas devem ainda ser colocados impressos próprios a fim de chamar a atenção para a falta de um medicamento por falta de *stock* ou para a existência de um medicamento de frio.

Após a preparação, os módulos são encaminhados para a sala de verificação onde o farmacêutico faz a sua conferência, total ou parcial aleatória. Nesta altura, são também identificadas doses parciais dos medicamentos injetáveis na sua embalagem primária caso a dose do medicamento não deva ser totalmente administrada e não exista forma de enviar apenas a quantidade necessária. É o exemplo da prescrição de furosemida 10 mg injetável, existindo apenas na forma farmacêutica ampola de 20 mg.

Quando os módulos saem dos SF, o farmacêutico procede à imputação dos consumos.

As prescrições de cada serviço, que são inicialmente preparadas e conferidas, são geradas diariamente de forma automática. O médico pode, a qualquer altura, proceder à alteração da prescrição de um ou mais doentes, em caso de ser necessário alterar ou ajustar a terapêutica ou em caso de alta, falecimento ou transferência de SC. Nestes casos, e até à imputação do serviço, qualquer alteração necessária aos módulos é da responsabilidade dos farmacêuticos. Após a saída dos módulos a cessação de medicação é da responsabilidade do serviço de enfermaria e a adição de medicação é feita por pedido urgente de medicação, sendo que neste último caso o farmacêutico valida e envia até às 19 horas as alterações.

Os pedidos urgentes de medicação por doente surgem no sentido de assegurar a medicação prescrita ao doente, entre as 19 horas e as 9 horas, até novo envio de módulos da dose unitária, seja por entrada de novo doente no serviço, adição de nova medicação ou reposição do *stock* devido a administração de medicação que não estivesse considerada antes (por

exemplo, o doente necessitou de uma dose superior ao prescrito, ou o medicamento é necessário numa urgência ou emergência. O transporte dos pedidos urgentes é da responsabilidade de um AO dos SF, em horários pré-estabelecidos, ou de um AO do serviço de internamento, fora desses horários.

Este setor é também responsável por enviar medicação nos casos de licença de ensaio e fins-de-semana, nos quais os doentes podem sair do hospital, mas mantêm o episódio de internamento.

No momento da entrega dos módulos em cada SC, o AO dos SF recebe os módulos do dia anterior, para que os medicamentos não administrados sejam devolvidos aos SF - excetuam-se a UCI, que entrega os módulos referentes ao penúltimo dia, e os medicamentos termolábeis que são recolhidos duas vezes por semana. Os medicamentos não administrados são contabilizados e revertidos informaticamente no perfil do doente, no dia correspondente ao seu envio, entrando de novo no *stock* do armazém 12. O processo de devolução informática do medicamento é importante por duas razões principais: calcular mais corretamente o custo de tratamento por doente e conferir a quantidade existente de cada medicamento no A12.

Para garantir a rastreabilidade dos medicamentos, os seus movimentos implicam o registo do lote. Em boa prática, todos os medicamentos deveriam ser identificados segundo o seu lote; no entanto, de forma a agilizar a dispensa, foram escolhidos alguns, de acordo com o seu potencial para provocar efeitos adversos ou o seu impacto económico. Do conjunto de medicamentos escolhidos incluem-se antineoplásicos e imunossuppressores, fatores estimulantes da hematopoiese, antivíricos, anticorpos monoclonais, entre outros.

Além de medicamentos, o setor de distribuição individual em dose unitária realiza também o aconselhamento e a cedência da nutrição entérica aos doentes em internamento. A nutrição entérica é uma nutrição artificial, administrada por via oral ou via sonda, que tem como objetivo restabelecer a quantidade de nutrientes essenciais no organismo de um doente quando este não consegue realizar uma alimentação normal, equilibrada e variada ou a que faz não é suficiente. Podem necessitar deste tipo de nutrição doentes com necessidades nutricionais convencionais ou podem ser doentes com necessidade de nutrientes específicos, como por exemplo os doentes com diabetes, doença hepática, doença oncológica, em geriatria, em pediatria, com disfagia e doentes críticos em Cuidados Intensivos. Cada nutrição apresenta uma diferente percentagem de uma classe de nutrientes, nomeadamente lípidos, proteínas, aminoácidos e calorias, e de densidade calórica, definida como o número de calorias que é fornecido por mililitro de preparação. Quando a densidade calórica é de 1 diz-se que a preparação fornece 1,0 kcal/ml. Quando é de 1,5 diz-se que é hipercalórica. Se um doente ingerir 1000 ml por dia de uma nutrição com 750 kcal por cada 500 ml (nutrição hiperproteica hipercalórica 1,5), o aporte calórico total diário será de 1500 kcal. Desta forma, o farmacêutico deve manter-se atualizado quanto às opções que a indústria fornece e saber qual o tipo de produto mais adequado a cada tipo de doente.

4.3. Distribuição de medicamentos no setor de ambulatório

O sistema de distribuição em ambulatório permite a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes que realizam o seu tratamento no domicílio sendo, no entanto, necessário manter uma monitorização rigorosa de forma a assegurar a adesão à terapêutica:

- necessidade de vigilância e controlo de patologias crónicas;
- terapêuticas prescritas em serviços de cuidados de saúde diferenciados;
- margem terapêutica estreita;
- elevada toxicidade dos fármacos, com necessidade de avaliação dos efeitos adversos;
- medicação muito cara, cuja comparticipação é apenas de 100% se for cedida em farmácia hospitalar.

A partir do SGICM, obtém-se informação sobre:

- identificação do doente: nome, número do processo, nº de beneficiário do SNS (ou de outro subsistema de seguro de saúde), morada e contato telefónico do doente;
- identificação do médico prescritor;
- próximas consultas, consultas já efetuadas e outros episódios;
- medicamentos dispensados, datas da dispensa e respetivo centro de custo;
- diploma legal ou autorização do Conselho de Administração ao abrigo da qual é efetuada a dispensa;
- histórico farmacoterapêutico do doente;
- observações sobre o doente ou sobre a cedência do medicamento (nomeadamente a identificação da pessoa que levantou a medicação, que nem sempre corresponde ao doente);
- avaliação da adesão à terapêutica, pelo cálculo da compliance e verificação da data de levantamento da medicação.

Todos os medicamentos cedidos por sistema de ambulatório em Farmácia Hospitalar e as condições nas quais essa cedência é realizada, nomeadamente as respetivas comparticipações, têm de estar devidamente regulamentados, seja através de documento legal emitido pelo Ministério da Saúde e ao qual todos os hospitais pertencentes ao SNS têm de obedecer (Anexo 2.2), ou através de procedimentos internos do hospital aprovados pelo Conselho de Administração (CA) que definam, de forma inequívoca e justificada, as restantes situações que permitem a dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal, assim como todas as suas condições (Anexo 2.3). Neste último caso, todos os custos relacionados com os medicamentos cedidos são suportados pelo hospital. Nem todos os medicamentos usados para as patologias legisladas pertencem aos Formulários Hospitalares (FH), sendo que cada Hospital deve ajustar o Formulário Nacional Hospitalar (FNH) à sua realidade, nomeadamente o tipo de doentes que suportam. Caso exista necessidade de iniciar o seguimento de um novo doente com uma outra das patologias identificadas, a CFT deve realizar uma proposta à

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e adicionar uma adenda. Todos os medicamentos têm de ser aprovados pelo INFARMED e todos os doentes que iniciem este tipo de fármacos estão sujeitos a autorização por parte da CFT do hospital. Neste procedimento, consideram-se dois tipos de autorizações conferidas pelo CA:

- Autorizações genéricas ou por patologia, sem necessidade de identificação inicial de nenhum doente específico;
- Autorizações individuais, conferidas após análise de pedido individual, identificando o doente e a sua situação clínica e/ou socioeconómica.

À data consideram-se os seguintes critérios para cedência não legislada através de ambulatório no CHCB:

- medicamentos sem AIM ou não comercializados em Portugal, sem alternativa terapêutica, que têm de ser obtidos por AUE;
- medicamentos sujeitos a receita médica restrita;
- medicamentos de uso exclusivo hospitalar, com indicação terapêutica *off-label*, após parecer positivo da Comissão de Ética do CHCB e da FCT;
- medicamentos de uso exclusivo hospitalar que constam das orientações da CNFT, NOCs da Direção Geral de Saúde (DGS), ou de orientações europeias e internacionais, para patologias para as quais não existe legislação de cedência;
- medicamentos utilizados para o tratamento de patologias que já têm legislação de cedência, mas que ainda não obtiveram despacho de comparticipação e que constem das orientações nacionais ou internacionais já mencionadas;
- medicação adjuvante dos ciclos de quimioterapia, alguns dos quais não classificados como citotóxicos ou imunomoduladores, ainda que disponíveis em farmácia comunitária;
- medicamentos de uso exclusivo hospitalar, nomeadamente antibióticos, cuja utilização em ambulatório, sob supervisão médica, revele vantagem ou benefícios sobre a continuidade do internamento;
- situações em que existe insuficiência económica do doente, comprovada pelos serviços sociais, para obter medicamentos ou outros produtos de saúde.

A dispensa de medicamentos em sistema de distribuição em Ambulatório é iniciada pela emissão da PME, tornada obrigatória pelo Despacho nº 13382/2012.⁶ A PME, emitida por um médico do CHCB (ou de outra instituição, ao abrigo do Despacho nº 18419/2010 de 2 de dezembro⁷), é constituída essencialmente por identificação do médico prescriptor e do utente; patologia; e prescrição farmacológica (DCI, Dose e frequência e duração prevista da terapêutica). Associada a esta informação deverá ser ainda possível aceder à data prevista para a próxima consulta médica e à prescrição não farmacológica, caso existam. O doente deve ser identificado pelo nome, número de processo, data de nascimento, número de identificação civil, número de beneficiário do SNS e, se aplicável, sistema de

complementaridade (por exemplo, ADSE), que poderá ser responsável pela comparticipação, total ou parcial, do medicamento (Anexo 2.4).

A cedência de medicamentos segundo o Despacho nº 18419/2010, isto é, de fármacos biológicos para o tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas corresponde a uma situação um pouco diferente da normal, já que os medicamentos abrangidos podem ser prescritos em consultas especializadas noutra hospital do SNS, desde que o centro prescritor esteja registado no *site* da DGS e a dispensa possa ser registada na base de dados específica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, para seguimento do historial terapêutico do doente. O doente deve fazer-se acompanhar da prescrição eletrónica impressa, onde vem indicado o número da consulta credenciada do centro prescritor. A prescrição tem de ser transcrita para o sistema informático e o documento em papel assinado pelo doente, para ser enviado para o Centro de Faturação, para que o hospital possa ser reembolsado.⁷

Todas as prescrições são validadas pelo farmacêutico, nomeadamente o número da receita, a identificação do médico prescritor, o grupo prescritor e o serviço/especialidade em que o medicamento foi prescrito, a identificação do doente, com apresentação do respetivo cartão de identificação, o medicamento prescrito (DCI), a forma farmacêutica, a dose, a posologia e a quantidade prescrita, fazendo a verificação com a medicação anterior. A verificação das prescrições é um passo muito importante porque, além de garantir a segurança do doente, assegura o cumprimento da política do medicamento instituída na instituição e permite evitar erros que possam ser causa de devolução das prescrições e, conseqüentemente, do não reembolso. Neste aspeto, é essencial verificar sempre o centro de custo e o despacho associado à prescrição de cada fármaco. O centro de custo é o serviço médico, geralmente a especialidade, ao qual são faturados os medicamentos. Por exemplo, consulta de Ginecologia/Obstetrícia, Reumatologia e Dermatologia, Pneumologia, Neurologia, etc. O despacho associado, designado no campo Grupo Prescritor, funciona como uma justificação ou permissão da prescrição e depende do medicamento prescrito, do plano terapêutico do doente e das condições em que é efetuada a administração, sendo por vezes necessário identificar a doença. Nalgumas situações, o doente pode realizar a administração em hospital de dia; nestes casos, o grupo prescritor deve ser identificado com o prefixo «HDI». A agregação do grupo prescritor correto continua a ser importante mesmo para os medicamentos que não pertencem a nenhum despacho, nomeadamente os de foro oncológico/antineoplásicos. Apesar de não serem faturados a uma entidade externa, a sua classificação vai ser verificada pelo órgão de gestão do hospital responsável, permitindo realizar estudos de consumo. É importante referir que nem todos os fármacos legislados são faturáveis. Por exemplo, apesar de o tratamento dos indivíduos afetados pelo VIH ser considerada por legislação e o fornecimento dos medicamentos ser gratuito, os respetivos encargos, quer em regime de internamento, quer em regime de ambulatório, são da «responsabilidade dos hospitais do serviço nacional de saúde, salvo se a responsabilidade

pelos encargos couber, legal ou contratualmente, a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada.»⁸

Durante a dispensa, o farmacêutico deve ceder toda a informação necessária a assegurar a adesão à terapêutica, nomeadamente a posologia, as condições de conservação, os efeitos adversos que poderão ocorrer e medidas não farmacológicas que poderão aumentar a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do doente. Por exemplo, um doente com gota, além das medidas farmacológicas, beneficia muito de um plano alimentar restrito (Anexo 2.5). Por outro lado, um doente a realizar quimioterapia deve ter conhecimento dos efeitos adversos dos medicamentos que está a tomar, nomeadamente sobre a sua pele, e ser aconselhado sobre os mesmos: por exemplo, alertar o doente para a necessidade de colocar protetor solar e evitar a exposição ao sol e da importância do uso de produtos como cremes de hidratação que poderão atenuar ou evitar os sinais e sintomas dérmicos, como irritação ou *rash*. Toda a comunicação com o doente deve ser feita tendo em conta o nível de literacia dos doentes. As informações verbais devem ser acompanhadas de informação escrita ou simbologia representativa, de forma a tornar-se perceptível para o doente ou para o prestador de cuidados. A informação escrita pode ser fornecida sobre a forma de etiquetas ou folhetos informativos, cuja elaboração e atualização é da responsabilidade do farmacêutico do setor de ambulatório. O farmacêutico tem ainda o dever de alertar o doente para o custo da medicação que irá realizar, referindo as consequências que poderão advir caso não se verifique adesão terapêutica positiva, não comparecência às consultas ou perda ou roubo dos medicamentos. Neste sentido, o doente assina um termo de responsabilidade.

Sempre que a duração de tratamento seja superior a um mês, devem ser efetuadas dispensas parciais, correspondentes a 30 dias, com exceção de alguns casos:

- Terapêutica do VIH que, ao abrigo do Despacho nº 13447-B/2010, deve ser dispensada para 3 meses, garantindo um seguimento adequado da resposta ao tratamento e impedindo o recurso a consultas médicas desnecessárias ou a deslocamentos clinicamente injustificadas às instituições hospitalares;⁹
- Doentes que residam longe do hospital e cuja deslocação esteja dificultada é-lhes cedida a medicação para 3 meses;
- A próxima consulta está agendada para um período pouco superior a 30 dias (por exemplo, 35-40 dias).

Na finalização do atendimento, a imputação do medicamento é feita por doente, associada a uma consulta.

Na distribuição por ambulatório, todos os medicamentos devem se imputados com o respetivo lote, de forma a garantir a rastreabilidade dos mesmos caso o INFARMED necessite de conhecer o seu percurso. A imputação por lote é ainda uma forma de garantir que não há erros na cedência do medicamento, visto que um lote é característico de um número limitado de unidades de um dado fármaco.

Além da dispensa de medicamentos aos utentes, o farmacêutico tem outras responsabilidades, as quais fazem parte do programa de gestão de qualidade do setor. Assim, diariamente é realizada a verificação da conferência das prescrições do dia anterior, que inclui a verificação da quantidade dispensada, do centro de custo e a atualização dos documentos de seguimento farmacoterapêutico. As fichas de seguimento farmacoterapêutico são realizadas para os fármacos que, devido às suas características, a respetiva adesão deve ser rigorosamente controlada. Nas tabelas construídas, deve ser registado o dia em que o doente levantou a sua medicação e a data esperada do próximo levantamento. Desta forma, é possível calcular a *compliance* dos doentes e identificar possíveis não aderentes, para tomar as devidas medidas.

A distribuição por ambulatório é realizada com medicamentos pertencentes ao A20 do CHCB, cuja reposição a partir do A10 é efetuada semanalmente. A dispensa é auxiliada por armários manuais, dois frigoríficos e o equipamento semi-automatizado *Consis*. O *Consis* é um equipamento constituído por cassetes calibradas para cada medicamento, que permite o armazenamento organizado das embalagens completas, a gestão e controlo dos lotes e prazos de validade e a dispensa rápida e sem erros da medicação. Por outro lado, nem sempre pode ser utilizado: alguns medicamentos precisam de ser conservados em frigorífico, outros possuem embalagens demasiado grandes, medicamentos novos precisam de calibração de cassette e não podem ser armazenadas embalagens não completas - o que é uma grande desvantagem porque grande parte da terapêutica é dispensada por dose unitária.

O farmacêutico é o profissional responsável por todo o processo relacionado com a dispensa e a gestão dos medicamentos disponibilizados pelo sistema de distribuição em ambulatório, que apresenta muitas vantagens para todos os envolvidos - doentes, hospital, Estado/outras entidades financiadoras e INFARMED:

- redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar;
- diminuição dos riscos inerentes a um internamento, como infeções nosocomiais;
- possibilidade de realizar tratamentos prolongados em ambiente familiar;
- cumprimento do Formulário Hospitalar;
- organização e envio das prescrições para o Centro de Conferência de Faturas;
- construção de indicadores de prescrição;
- indicadores do uso de antibióticos;
- indicadores de dispensa por patologia;
- sistema de registo de erros de medicação;
- acompanhamento e informação do doente;
- diminuição do desperdício de medicação;
- quantificação da adesão à terapêutica;
- ações de farmacovigilância (os SF incidem, geralmente, a sua atenção em medicamentos mais caros ou mais recentes, pelo que recentemente o setor de

ambulatório recolheu informação dos medicamentos contendo ledipasvir+sofosbuvir, abiraterona e enzalutamida).

Os dados recolhidos permitem construir indicadores do estado de situação dos serviços farmacêuticos e dos SC, de forma a implementar medidas de melhoramento. Todos os procedimentos devem ser registados e avaliados.

4.3.1. Outros sistemas de distribuição assegurados no setor de distribuição em ambulatório

O setor de distribuição em ambulatório do CHCB assegura também a distribuição dos medicamentos administrados em hospital de dia e consulta externa, particularmente aqueles que são administrados por via subcutânea ou via endovenosa por especialistas, e os medicamentos de circuito especial, nomeadamente hemoderivados e estupefacientes e psicotrópicos. Para os medicamentos de circuito especial, foi instituída a prática interna de anotar o número de movimento gerado após imputação, de forma a conseguir rastrear mais facilmente o medicamento.

4.3.1.1. Distribuição de medicamentos para hospital de dia e consulta externa

O setor de distribuição em regime de ambulatório assegura a dispensa de medicação administrada em hospital de dia (HDI) e consulta externa quando a administração tem de ser realizada por profissionais de saúde treinados ou especializados, nomeadamente médicos e enfermeiros. Para administração em HDI, encontram-se principalmente medicamentos do foro oncológico injetáveis, como a leuprorrelina e o ácido zoledrónico, enquanto para administração em consulta externa encontram-se essencialmente os medicamentos prescritos em consulta de Planeamento Familiar, como os dispositivos intrauterinos e os adesivos transdérmicos. No primeiro caso, a dispensa processa-se da mesma forma que a distribuição de medicamentos em ambulatório, sendo os próprios doentes a dirigirem-se à farmácia. No segundo caso, a cedência realizada corresponde a uma reposição de stock do serviço, visto que já foi administrada a medicação ao doente. Informaticamente, o medicamento é imputado por doente, sendo o lote considerado aquele que foi realmente administrado, pelo que é essencial que esse número seja sempre indicado.

4.3.1.2. Distribuição de hemoderivados

Segundo o Despacho nº 1051/2000, todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes dos medicamentos derivados do plasma humano têm de ser registados em impresso próprio (Modelo nº 1804), exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A.,¹⁰ o qual é constituído por duas vias, a “via farmácia” e a “via serviço”,

autocopiáveis, e por três partes: o quadro A, com a identificação do médico prescritor e do doente, o quadro B, para a requisição e justificação clínica, e o quadro C, para o registo de distribuição. O farmacêutico que recebe a requisição dos hemoderivados deve confirmar o correto preenchimento dos quadros A e B, da responsabilidade do médico prescritor apoiado por especialista em imuno-hemoterapia. Alguns fármacos, como fatores de coagulação e fibrinogénio precisam de uma comprovação adicional, pelo que o farmacêutico deve entrar em contato com o médico. Em cada impresso, apenas pode ser prescrito um fármaco. Por vezes, o médico indica a dose a administrar de acordo com o peso do doente ou a dose que quer administrar e é função do farmacêutico calcular a quantidade que é necessário dispensar (Anexo 2.1 ex. 6). Ao proceder à dispensa dos hemoderivados o farmacêutico deve preencher o Quadro C, no qual fica registado o número de cedência (sequencial com as restantes dispensas de hemoderivados nos SF), o lote, o laboratório de origem ou fornecedor e o número do certificado de libertação oficial de lotes de medicamentos de origem biológica, emitido pelo INFARMED. Este certificado é a garantia oficial, de validade no espaço europeu, de que a segurança do derivado plasmático foi testada.¹¹ O recetor do hemoderivado deve assinar o impresso e as vias devem ser separadas: caso seja o doente a fazer o levantamento, ambas as vias devem ficar na farmácia; caso seja um AO do SC a via de serviço deve ficar no serviço incluído no processo do doente. Após a cedência, o farmacêutico deve imputar o hemoderivado, por doente, identificando o número do processo e o episódio no qual o medicamento é administrado.

O único SC que possui stock de hemoderivados é o serviço de imuno-hemoterapia, que pode proceder à cedência do medicamento quando os SF não se encontram disponíveis (por exemplo, durante a noite) e caso a administração do hemoderivados seja emergente. No entanto, logo que possível os SF têm de repor o *stock* - a quantidade de hemoderivados presente neste serviço pertence, na realidade, ao stock do A20 dos SF.

4.3.1.3. Distribuição de MEPs

A cedência de MEP ocorre de forma diferente consoante o serviço clínico em causa, de acordo com o seu nível de consumo. Para os serviços clínicos de menor consumo, a cedência dos medicamentos decorre nos SF mediante apresentação da prescrição realizada em impresso próprio, o Anexo X (Modelo nº 1509), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED. Cada ficha é constituída por duas vias, a original e o duplicado, autocopiáveis, devidamente preenchida pelo enfermeiro e assinada pelo Diretor do Serviço à qual o medicamento se destina. Como esta cedência se trata, na realidade, de uma reposição após o consumo do medicamento por um doente, na ficha deve constar o nome do fármaco e a dosagem, a dose e a identificação do doente, com nome e número de processo, a data de administração e a assinatura de quem administrou. Em cada ficha podem ser identificados vários doentes, mas apenas um medicamento. Após validação da requisição pelo farmacêutico, a mesma é assinada por quem cede e por quem recebe os medicamentos, é registado o número do lote cedido e as vias são separadas, ficando o original na farmácia e o

duplicado no serviço clínico. O farmacêutico imputa informaticamente os MEP por serviço (ao contrário dos restantes medicamentos cedidos nos serviços farmacêuticos, que são imputados informaticamente por doente) com registo dos respetivos lotes. Em caso de quebra accidental, esta deve ser registada e assinada por dois enfermeiros, antes do pedido de requisição. Nos serviços clínicos de maior consumo (Urgência Geral, Urgência Pediátrica, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados e Bloco Operatório), os MEP encontram-se armazenados nos *Pyxis*, sendo os serviços farmacêuticos responsáveis pela reposição dos mesmos. A reposição é feita quando necessário, de acordo com o *stock* e os limites mínimo e máximo definidos para cada serviço, disponíveis em tempo real no sistema informático de um computador existente na sala do A10 dos SF - o sistema informático pode alertar quando há quantidades críticas ou rutura de *stock*. No caso destes serviços, o Anexo X é substituído por listagens impressas a partir do sistema semi-automatizado, pelo que existe sempre registo de consumo por doente. Caso exista alguma irregularidade, nomeadamente a falta de identificação do doente, o Anexo X tem de ser entregue à farmácia com as informações necessárias, de forma semelhante à requisição pelos outros serviços, para que exista um comprovativo do consumo. Enquanto no primeiro caso, os MEP são imputados ao A20, a reposição dos *Pyxis* é feita com imputação ao armazém central.

Todos os documentos relacionados com a cedência de MEP são organizados pela funcionária Administrativa que elabora as listagens de consumos que têm de ser enviadas trimestralmente ao INFARMED.

Os MEP encontram-se devidamente armazenados em cofres metálicos de dupla fechadura ou em gavetas próprias do *Pyxis* (nos SC identificados) sendo os seus *stocks* conferidos semanalmente nos A10 e A20 dos SF. Sempre que seja detetada uma não conformidade deve ser realizada uma análise detalhada de todos os consumos, devoluções, transferências e respetivos registos, de forma a poder ser corrigida. No final da conferência, é gerado um mapa de existências de produtos por armazém, que é assinado e arquivado. Os *stocks* dos serviços clínicos são conferidos e atualizados mensalmente, nomeadamente no que respeita à quantidade, lotes e períodos de validade, sendo possível proceder à transferência de embalagens com validades mais curtas para serviços com maior consumo, de forma a diminuir ao máximo o desperdício. Todo o processo é registado no documento próprio de controlo de *stocks* de estupefacientes e psicotrópicos nos SC.

5. Farmacotecnia

De forma geral, o setor de farmacotecnia dos SF do CHCB é responsável por: preparação de estéreis (medicamentos citotóxicos, biológicos, nutrição parentérica e misturas intravenosas), medicamentos manipulados não estéreis; preparação de água purificada, validação da reembalagem e carregamento da FDS.

Devido às especificidades dos produtos que consome e produz, é um setor que precisa de estruturas, equipamentos e materiais desenhados especificamente para tal e de profissionais

com experiência. A preparação de estéreis é realizada por farmacêutico, enquanto a preparação de não estéreis e a reembalagem são realizados por TDT supervisionado por farmacêutico. Em todas as preparações têm de ser registados os lotes e números de movimentos internos. Os medicamentos utilizados são imputados ao A13 dos SF e, de forma a controlar de forma rigorosa as existências, são feitas semanalmente as contagens de *stocks* dos A10 e A13 referentes aos medicamentos abrangidos pelo setor da farmacotecnia.

5.1. Preparação de estéreis

5.1.1. Preparação de citotóxicos e biológicos

O Manual de Preparação de Citotóxicos classifica os citotóxicos como medicamentos de risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, pelo que se torna essencial a sua manipulação por profissionais especializados, em instalações e equipamentos próprios e segundo procedimentos técnicos específicos, de forma a reduzir o risco de erros e contaminações.¹² Os citotóxicos devem encontrar-se segregados dos restantes medicamentos e produtos farmacêuticos, com identificação clara nos locais de armazenamento - fita adesiva sinalizadora de riscas vermelhas e brancas - e livres do perigo de queda.

O processo da preparação de citostáticos é iniciado por PME, feita com base em protocolos pré-definidos por médicos e farmacêuticos. Os protocolos cuja validação e preparação tive oportunidade de observar encontram-se descritos em anexo (Anexo 2.6). A prescrição deve incluir: a identificação correta do doente; diagnóstico; peso, altura, área de superfície corporal, creatinina, clearance de creatinina e outros elementos que possam ser importantes no cálculo das doses; esquema terapêutico (protocolo) e fase do tratamento (nº do ciclo, dia do ciclo, linha terapêutica). Após a confirmação do enfermeiro, via telefónica, de que o doente se encontra em condições de receber a medicação (após análises hematológicas e consulta), o farmacêutico do setor da farmacotecnia procede à validação da prescrição, que inclui verificar os elementos anteriormente descritos, a confirmação das doses prescritas e também a compatibilidade dos citotóxicos e dos solventes indicados. A confirmação das doses prescritas implica realizar o cálculo manual das mesmas, recorrendo aos dados fornecidos e às fórmulas preconizadas para cada fármaco e cada protocolo. Como medida de controlo da qualidade, a validação da fórmula é feita e registada semanalmente, sempre que um novo doente inicia um protocolo (Ciclo 1) ou sempre que há desconfiança de que pode existir um desvio no cálculo, nomeadamente quando há atualização do *software*. Para a maioria dos fármacos a dose é indicada na forma mg/m², pelo que para o seu cálculo basta saber a superfície corporal (Anexo 2.1 ex. 7). O citostático carboplatina representa uma exceção, visto que a sua dose é apresentada na forma AUC (área sobre a curva do gráfico concentração de fármaco em função do tempo), pelo que o cálculo se faz recorrendo a programas de

cálculo *online* que usam a fórmula de Calvert (Anexo 2.1 ex. 8). Para alguns fármacos, a dose pode ainda ser calculada através de materiais fornecidos pelas marcas comerciais, como é o caso da vinorelbina, cuja marca Navelbine® Oral disponibiliza uma régua de cálculo para uma dada fórmula de dose praticada, na qual é apenas necessário relacionar o peso da pessoa com a sua altura. De forma geral, os medicamentos citotóxicos são reconstituídos e/ou diluídos em cloreto de sódio 0,9%, glucose 5% e, menos frequentemente, em água para preparações injetáveis, mas existem situações de incompatibilidade que precisam de ser identificadas de modo a não colocar em risco a estabilidade, a eficácia e a segurança do fármaco. Para facilitar o processo foram elaboradas listas da compatibilidade ou incompatibilidade de cada fármaco com cada solvente. Sempre que existir necessidade, o farmacêutico deve recorrer a essas tabelas (Anexo 2.1 ex. 9).

Após a validação da prescrição, o farmacêutico deve emitir em duplicado o mapa da prescrição, os rótulos para identificar as embalagens dos injetáveis (de onde devem constar as informações relativas ao processo do doente, à preparação e à forma de administração) e realizar a seleção de todos os medicamentos e materiais necessários, colocando-os no *transfer* da câmara.

A preparação da medicação é feita obrigatoriamente dentro da sala modular de preparação de citotóxicos injetáveis e medicamentos biológicos. Esta sala é constituída por uma pré-sala e uma sala limpa. A antecâmara é a zona que antecede a sala de preparação e possui três zonas funcionais, cujas portas nunca devem estar simultaneamente abertas:

- zona de entrada e saída à sala modular, de acesso às outras salas não estéreis, onde o operador se equipa devidamente e realiza lavagem e desinfeção das mãos. O equipamento de proteção individual (EPI com marca CE) obrigatório inclui touca de proteção para o cabelo, máscara (bico de pato, de proteção nível P2), cobre-calçado impermeável de uso restrito e descartável, bata impermeável fechada nas costas e com punhos fechados e dois pares de luvas;
- zona de transição, demarcada com banco;
- zona de inspeção e acesso à sala limpa.

Na sala limpa encontra-se a câmara de fluxo laminar vertical (CFLV), uma câmara de Segurança Biológica de Classe II tipo B2, com filtro HEPA e vidro protetor, que foi desenhada para proteger o operador, o medicamento e o ambiente. Diariamente, são registados em impresso próprio os valores das pressões e da temperatura de ambas as salas, sendo que a diferença de pressões deve ser tal que não exista fuga de aerossóis para fora da sala limpa: encontra-se definido em Procedimento Operativo que a pré-sala deve estar a uma pressão superior a 1 mmH₂O e a sala limpa a uma pressão inferior a 0 mmH₂O; a temperatura deve ser de 21 °C ± 2,5 °C. É importante a monitorização das condições porque afetam a estabilidade dos produtos e o trabalho e a segurança do operador. Todo o operador deve realizar desinfeção da câmara com álcool a 70° sempre que inicia e termina um período de preparações. Dentro da câmara, a aspiração das soluções deve ser feita com o menor número de manipulações possíveis de forma a evitar quedas e derrames e as seringas devem ter capacidade superior ao

volume que é necessário recolher. Se ainda forem usadas agulhas, estas devem ter um sistema de conexão *luer lock*, para garantir a estabilidade mecânica do sistema. No entanto, sempre que possível, as agulhas devem ser substituídas por *spikes*: além de facilitarem os processos de aspiração e reconstituição, de diminuírem os riscos inerentes ao uso de agulhas (nomeadamente picadas e gotejamento) e de possuírem igualmente sistema de conexão *luer lock*, possuem um filtro de partículas de 5 µm para remoção de resíduos da solução, um filtro de ar de 0.2 µm para reduzir a libertação de aerossóis e uma válvula anti-refluxo. Na câmara só devem estar os medicamentos respeitantes à preparação de um citotóxico, de forma a aumentar a área de trabalho disponível e a minimizar contaminações cruzadas ou enganos na rotulagem; o rótulo deve ser colocado nos recipientes das preparações assim que estejam prontas a sair da câmara. Sempre que se tratar de um fármaco fotossensível, a preparação deve ser envolvida em papel de alumínio e o rótulo colocado por cima deste invólucro. Os medicamentos são ainda identificados quanto à sua perigosidade (no âmbito do sistema de gestão do risco). Todos os objetos perfurantes devem ser rejeitados para *bioboxes* e os restantes materiais que tenham entrado em contato com os citotóxicos (resíduos hospitalares de classe IV) devem ser descartados para os sacos vermelhos para incineração.

A pré-medicação é preparada fora da sala modular. Esta corresponde a medicação adjuvante ou medicação usada para tratar os efeitos adversos, como por exemplo dexametasona, ondansetrom, clemastina e atropina.

Toda a medicação de um doente deve ser colocada dentro de um saco próprio para contenção de citotóxicos que, por sua vez, deverá ser colocado dentro de uma maleta hermética com termoacumulador, estanque, de forma a evitar fuga em caso de derrame. A distribuição dos citotóxicos é realizada por um AO dos SF, em circuito especial, separada das restantes distribuições.

Dado o risco biológico que estes medicamentos acarretam, existe um *kit*, localizado nos locais de uso dos mesmos, composto por equipamento e material apropriado à contenção dos resíduos em caso de derrame, como luvas, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos e uma bata, impermeável, e utensílios como um contentor rígido estanque para cortantes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação e saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha. Sempre que houver contato com os produtos, o indivíduo afetado deve ser observado por um médico e qualquer acidente deve ser registado de acordo com as normas da instituição referentes à Participação, Registo e Tratamento de Acidentes, Incidentes e Acontecimentos Perigosos, e preenchido o impresso próprio dos SF para o efeito. O registo destas ocorrências é essencial para serem identificadas as causas mais comuns de acidentes e estabelecer novas medidas corretivas de evicção dos mesmos.

Além da manipulação dos medicamentos citotóxicos, há outros medicamentos que, devido à sua perigosidade, têm a sua preparação assegurada pelos SF. É o caso do antivírico ganciclovir e do anticorpo monoclonal bevacizumab, usado em oftalmologia. O processo de preparação é semelhante aos dos medicamentos citotóxicos, mas o arquivo das fichas de preparação é feito em *dossiers* separados.

5.1.2. Preparação de nutrição parentérica e misturas intravenosas

A nutrição parentérica (NP) é o fornecimento de nutrientes essenciais por via endovenosa e é realizada quando não é possível a sua administração por via oral, por incapacidade do doente ou disfunção do trato gastrointestinal, ou como complemento à alimentação entérica, se o aporte nutricional não é suficiente. A composição nutricional das bolsas de NP torna-as propícias à contaminação microbiológica, tornando necessária a sua manipulação em meio assético, motivo pelo qual o setor de farmacotecnia possui uma segunda sala modular, reservada para o efeito. A preparação das bolsas consiste na mistura dos componentes das bolsas - que se encontram inicialmente em compartimentos isolados de forma a garantir a estabilidade do produto - e na aditivação das mesmas, com substâncias que podem fazer parte, ou não, da sua composição inicial, de forma a cumprir a prescrição médica. As preparações de NP que tive oportunidade de preparar encontram-se em anexo (Anexo 2.7).

A prescrição das bolsas de NP é enviada para os SF e deve incluir a identificação do doente, a composição da nutrição prescrita e a posologia. A sua validação inclui a verificação destes elementos, as dosagens das substâncias ativas e a inexistência de incompatibilidades e interações, de acordo com as informações dos fabricantes. De seguida, o farmacêutico tem de transcrever a prescrição, indicando o lote dos produtos que vão ser utilizados, o médico prescriptor; o ritmo de perfusão da bolsa (calculado pela razão entre o volume final da preparação e o número de horas de perfusão), a via de administração (central ou periférica) e se é efetuado controlo biológico (feito semanalmente sobre uma alíquota retirada de uma preparação final). A ficha de preparação gerada, à qual corresponde um número de registo interno sequencial, é então impressa em conjunto com os rótulos que são colados nos sacos de cada bolsa, de onde constam os dados do doente, da administração, do operador e as medidas de conservação.

A sala modular é fisicamente semelhante à da unidade de preparação dos citotóxicos, no entanto, possui uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH). A pré-sala e a sala limpa possuem ambas pressão positiva relativamente à pressão atmosférica, 1-2 mmH₂O e 3-4 mmH₂O, respetivamente, conseguidas através de insufladores obrigam o ar a sair para fora da sala modular - não constitui nenhum perigo porque o ar é limpo. A temperatura da sala modular deve estar dentro do intervalo 21°C ± 2,5°C e, tal como para a sala de preparação de citotóxicos, deve existir um registo diário dos valores destas condições. A CFLH permite a proteção microbiológica do produto uma vez que assegura que o trabalho dentro da câmara seja exposto apenas ao ar filtrado pelo filtro HEPA; no entanto, não protege o operador nem o ambiente, pelo que este tipo de câmara só deve ser usado com materiais não perigosos e que não levem à formação de aerossóis, e a filtragem do ar é dependente do volume e do fluxo de ar, ficando condicionada com a movimentação do operador perto da câmara. O ambiente deve ser sempre mantido assético e as seringas e as agulhas usadas devem ter conexões *luer lock*, para manter a segurança da técnica.

A reconstituição e a aditivação das bolsas de NP devem ser feitas de acordo com as instruções dadas pelos fabricantes, tendo em atenção a ordem de adição, o tipo de aditivos e aos limites

máximos permitidos desses mesmos aditivos. As bolsas disponíveis para prescrição nos SF do CHCB são bolsas tri-compartimentadas, constituídas por um compartimento de glucose, um compartimento com emulsão lipídica e um compartimento contendo uma solução de aminoácidos e eletrólito, separados entre si por dois selos verticais e um selo horizontal, de forma a garantir a estabilidade durante o período de validade. A bolsa possui três portas, sendo uma delas para realizar as adituações, outra para a infusão e a outra uma porta cega, que não deve ser utilizada. Existem bolsas de NP prescritas que não necessitam de adituações, sendo a sua preparação unicamente por reconstituição (homogeneização), que não precisa de ser realizado dentro da câmara. Além da conservação no frio, as bolsas de NP devem ser armazenadas em embalagens de alumínio opacas, cedidas pelos fornecedores, devido ao fato de ser fotossensíveis.

5.1.3. Controlo de qualidade

Para ambos os tipos de preparações estéreis, o controlo da qualidade inicia-se no momento da preparação das matérias-primas, pela confirmação da validade das mesmas e do bom estado de conservação e deve manter-se durante todo o processo. No final da manipulação, o controlo de qualidade envolve a verificação da integridade física e a confirmação da ausência de partículas, precipitação ou separação de fases. A verificação e a validação final deverão ser feitas, sempre que possível, por dois farmacêuticos diferentes. Adicionalmente, é feito com periodicidade estabelecida um controlo microbiológico dos produtos finais e das câmaras, com envio de amostras para o serviço de patologia clínica. O controlo microbiológico dos citotóxicos é realizado mensalmente, sendo enviada uma solução preparada na câmara de fluxo laminar vertical, sem citotóxico. No caso da nutrição parentérica e misturas intravenosas, é enviada semanalmente uma amostra em duplicado de uma preparação final. O controlo das câmaras é realizado através de zaragatoa semanal da superfície da câmara em locais específicos, de cultura semanal das dedadas das luvas utilizadas na preparação, usando meios gelose-sangue, e controlo microbiológico do ar laminar e do ar passivo, em placas de sedimentação. Para o controlo de “ar ativo”, são colocadas caixas de cultura com meio gelose-chocolate e com meio *sabouraud* em locais definidos das câmaras e as mesmas permanecem ligadas - o controlo é um meio em caixa fechada. Os resultados, datas em que foram obtidos e assinatura do técnico responsável pela sua obtenção ficam registados no historial da câmara, em *dossier* próprio guardado nos serviços farmacêuticos e, caso seja detetada alguma contaminação, os resultados deverão ser comunicados à Comissão de Controlo de Infeção.

5.2. Preparação de manipulados não estéreis

Segundo o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, a “manipulação de medicamentos surge com a necessidade de adaptar a terapêutica medicamentosa de um determinado doente nos casos em que não exista disponível no

mercado alternativa que satisfaça os requisitos face a: substância ativa ou combinação de substâncias ativas, dose adaptada à indicação terapêutica e características metabólicas do doente, intolerância a um ou mais dos componentes da fórmula industrial, forma farmacêutica viável ou adesão à terapêutica.”³ No CHCB, a preparação destes manipulados é realizado no Laboratório de Farmacotecnia, composto por uma zona de documentação e arquivo, onde se realiza o processo de validação e impressão e arquivo de documentos, uma bancada de trabalho, balanças, armários de apoio com todo o material lavado, armários com as matérias-primas, uma estufa, um lava-loiças, um lavatório para lavagem das mãos e contentores para os vários tipos de lixo. Foi adotada ainda uma separação de zonas para manipulados de uso externo e de uso interno, no que respeita às zonas de manipulação e de armazenamento do material.

A preparação de um medicamento manipulado deve ser precedida de uma prescrição médica, de pedido de um serviço clínico ou de requisição de outro setor dos SF, com uma periodicidade combinada, e que devem ser validadas pelo farmacêutico que verifica a segurança e eficácia do medicamento, nomeadamente as dosagens das substâncias ativas e a inexistência de incompatibilidades e interações, a adequabilidade do serviço requisitante e as quantidades pedidas. É então gerada uma guia com as informações acerca do requisitante, o processo do doente, se aplicável, da administração, das quantidades de cada matéria-prima e total, o armazém de saída, os lotes e os certificados de análise das matérias-primas e material de acondicionamento. Quando a guia é impressa, origina uma Ficha de Preparação, construída a partir do Formulário Galénico Português e que possui o protocolo a seguir, e os rótulos.

Antes de iniciar a manipulação, o operador deve equipar-se corretamente (touca, máscara, bata com sistema de fecho nas costas e luvas) e assegurar-se de que todo o local, equipamentos e materiais se encontram em boas condições de conservação e limpeza.

De acordo com as características do manipulado, no fim da manipulação deve proceder-se aos ensaios de verificação recomendados pelo Formulário Galénico Português e passíveis de serem realizados no laboratório existente. A verificação das características organoléticas (cor, odor, aspeto) é obrigatória, assim como a determinação do valor de pH para todas as formulações para administração por via oral ou otológica. Nas situações em que não existe um valor de referência especificado na bibliografia, deve ser considerado um intervalo de referência interno, isto é, os valores de pH obtidos devem ser comparados aos valores obtidos anteriormente para a mesma formulação.

Do rótulo, colocado sobre o acondicionamento final, devem constar as informações relativas aos SF, ao serviço requisitante, do doente e do manipulado (forma farmacêutica, nome genérico, dosagem, composição, quantidade, via de administração, posologia, data de preparação, prazo de validade atribuído, condições de conservação, número do lote e precauções e cuidados a ter) e uma etiqueta com indicação USO EXTERNO, em fundo vermelho, se aplicável. No âmbito da gestão de risco do medicamento, todos os manipulados são ainda identificados com pictogramas representativos do seu grau de toxicidade e

etiquetas que ajudam na distinção dos medicamentos, visto que as embalagens de acondicionamento são semelhantes. As preparações farmacêuticas que carecem de maiores cuidados em termos de manuseamento são ainda identificadas com a respetiva sinalética de perigosidade.

Durante a minha permanência no setor de Farmacotecnia, foram produzidos diversos medicamentos manipulados, dos quais tive oportunidade de preparar o Xarope de Hidrato de Cloral a 10% (m/V) e o Xarope de Cafeína Anidra a 1%, ambas requisições da Neonatologia.

5.3. Preparação de água purificada

A água purificada é aquela que, sujeita a operações de purificação como a destilação, troca iónica ou osmose inversa, se encontra apropriada para utilização farmacêutica, nomeadamente na preparação de manipulados e no funcionamento de equipamentos e dispositivos médicos, nos SF ou nos restantes serviços do hospital.

Os SF possuem dois tipos de purificadores: o equipamento Option 4, Water Purifier, Elga, usado de forma preferencial, e o equipamento Micromeg, Instant Purified Water, Elga. A água deve ser produzida de forma a não ser armazenada por mais de 24 horas e o recipiente de armazenamento deve ser substituído mensalmente.

Para cada preparação deve ser efetuado um registo, de onde conste a data e hora de preparação, o serviço requisitante, o purificador utilizado, a verificação da bateria e a verificação da qualidade da água, no caso do purificador Micromeg, e a rubrica do operador.

Anualmente, é efetuado o controlo microbiológico da água purificada preparada nos SF, por laboratório externo, com vista à deteção dos microrganismos: Coliformes totais, Enterococcus spp e Legionella spp. Caso o resultado da pesquisa seja positivo, a produção de água purificada deve ser suspensa até serem tomadas medidas (como a mudança de filtros) para restaurar a qualidade do processo, comprovada por novo controlo microbiológico.

5.4. Reembalagem

Os SF necessitam de realizar reembalagem de medicamentos orais sólidos (cápsulas e comprimidos) sempre que os mesmos não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas, sejam fornecidos em embalagens multidoses ou quando a sua cedência individual em dose unitária seja mais rápida desta forma. A reembalagem deve ser feita em recipientes que assegurem a estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, higiene e atividade farmacêutica, além de permitirem a sua correta rotulagem. O fracionamento, necessário quando a dose prescrita não é disponibilizada pela indústria, só é permitida se este processo não alterar as características cinéticas e dinâmicas do fármaco. No ato da reembalagem, é necessário ter em atenção e registar o lote, de forma a não existir mistura de lotes no processo. A reembalagem é geralmente realizada por um TDT equipado convenientemente com bata limpa, touca, máscara e luvas, numa zona limpa a reservada para o efeito. O local de reembalagem é constituído por 3 áreas: a área de fracionamento e

desblisteramento, a área de reembalados não conferidos (onde esperam em quarentena até à libertação do lote) e a área de reembalados conferidos (prontos a ser usados).

A reembalagem pode ser realizada por dois tipos de equipamentos apropriados: a Máquina automática de reembalagem *FDS* e a Máquina semi-automática de reembalagem (*MSAR*), usada esporadicamente. Antes de iniciar a reembalagem, as máquinas e as áreas de trabalho devem ser limpas com álcool a 70° e o medicamento a reembalar deve ser inspecionado de forma a verificar que se encontra em boas condições. Apenas pode ser reembalado um medicamento de cada vez, de forma a evitar erros e contaminações cruzadas. Sempre que o medicamento se encontre acondicionado em blister, tem de existir uma etapa inicial de desblisteramento. Quando a quantidade elevada de medicamento a reembalar o justifique, pode ser usada uma máquina manual de desblisteramento, a *Sepha Press Out*. O fracionamento de cada comprimido é feito recorrendo a um bisturi, de lâmina diferente para cada substância ativa. Quando a reembalagem termina, as mangas de medicamentos obtidas são recolhidas, identificadas com pictograma identificativo do tipo de fração, se aplicável, e colocadas em quarentena até à validação. A validação é feita pelo farmacêutico afeto ao setor de farmacotecnia e inclui a verificação da manga, nomeadamente a quantidade de medicamento em cada saqueta (inteiro ou fração), a conferência do rótulo, que deve incluir DCI, dosagem, etiqueta identificativa de fração (se aplicável), validade, lote, fabricante, hospital de reembalagem e número de unidades reembaladas, e a confirmação das informações constantes do documento de registo gerado, ao qual devem ficar anexadas as cartonagens dos medicamentos originais e uma saqueta vazia. Sempre que uma não conformidade é detetada deve ser imediatamente corrigida e registada a intervenção, a qual constitui um indicador de qualidade. Todos os registos e documentos têm de ficar arquivados e disponíveis para consulta. Este tipo de reembalagem não manual possui várias vantagens em relação ao manual, nomeadamente a possibilidade de reembalagem de maiores quantidades de unidades de forma rápida, limpa e sujeita a menos erros. A validade do medicamento reembalado é de no máximo 6 meses, salvo se a validade original for inferior; o medicamento propiltiouracilo é uma exceção porque só tem 1 mês de validade após reembalagem, sendo que a respetiva data tem de ser colocada manualmente no sistema.

A *FDS* é utilizada para reembalagem e distribuição de formas farmacêuticas sólidas orais, com exceção de medicamentos citostáticos, já que há contaminação do cone onde caem os medicamentos para serem reembalados, medicamentos fotossensíveis, porque a manga que se forma não protege da luz, e medicamentos termolábeis. A *FDS* é constituído por uma secção de armazenamento, com cassetes calibradas para um determinado medicamento, dosagem e laboratório (varia o tamanho e a forma dos orifícios por onde passam as unidades), e uma secção de reembalagem, na qual os medicamentos são colocados a partir da zona anterior ou de forma manual pelo operador - quando o medicamento em causa não tem cassete -, devendo haver o cuidado para usar os espaços de posições seguidas (importante quando não se enche totalmente o tabuleiro). No *software*, são introduzidos os dados do medicamento a carregar (lote, validade, quantidade a introduzir e fração do medicamento) e o equipamento

inicia o processo com uma recalibração, existindo sempre uma carteira vazia que é anexada à ficha de validação. A *FDS* recebe, à semelhança do *kardex*, o mapa terapêutico gerado após validação das prescrições, pelo que os medicamentos reembalados podem ser utilizados diretamente na preparação das gavetas da dose unitária. No fim de cada dia, é emitida uma folha de registo das reembalagens e das reposições, para os processos serem validados pelo farmacêutico. A limpeza do equipamento deveria ser executada diariamente após reembalagem; no entanto tal não é exequível, sendo realizada semanalmente. Por sua vez, a MSAR é utilizada para comprimidos fotossensíveis (inteiros e meios, terços e quartos de comprimidos divisíveis) e cápsulas de medicamentos citotóxicos. A reembalagem é realizada numa fita opaca de cor laranja, na superfície de cada saqueta deve ser impresso o rótulo.

6. Farmácia clínica

Segundo a Sociedade Europeia de Farmácia Clínica, Farmácia Clínica é o conceito que descreve as atividades e os serviços prestados pelo farmacêutico clínico de forma a desenvolver e promover o uso racional e apropriado do medicamento e outros produtos farmacêuticos,¹³ com benefícios para o doente e para a sociedade. Neste sentido, o farmacêutico hospitalar tem a possibilidade de desenvolver diversos tipos de ações, com vista a esclarecer quer os doentes, quer os outros profissionais de saúde, de forma direta ou através de ações de formação, folhetos informativos ou palestras.

6.1. Participação farmacêutica na visita/reunião clínica

A participação farmacêutica ocorre quando o farmacêutico se desloca ao serviço de internamento para reunir com uma equipa multidisciplinar, composta por médico, farmacêutico, enfermeiro, assistente social, nutricionista e outros profissionais, de forma a discutir o estado clínico do doente, o prognóstico, o plano terapêutico e outras medidas de suporte que possam melhorar a saúde do doente. Pode ocorrer em contexto de reunião, realizada nos serviços de internamento de AVC e Pneumologia, na qual a equipa de saúde se reúne numa sala aparte, cedida para o efeito, ou de visita, realizada nos serviços de internamento de Gastreenterologia, Unidade de Cuidados Intensivos e Cirurgias I e II, na qual a equipa de saúde se reúne junto do doente. Para o farmacêutico, a participação farmacêutica tem três objetivos principais: conhecer o quadro clínico dos doentes ao qual geralmente não tem acesso, o que lhe permite detetar mais facilmente erros de prescrição; dar aconselhamento ao médico relativamente ao plano terapêutico e, quando aplicável, sobre dieta entérica/parentérica; fazer cumprir o Guia Farmacoterapêutico do Hospital, ao informar quais são as opções de que o Hospital dispõe para aquele doente. No CHCB, estas funções estão atribuídas aos farmacêuticos afetos ao setor da Dose Unitária.

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de assistir a uma visita à unidade de AVC e a reuniões nos serviços clínicos de gastreenterologia e UCI. Neste último caso, a participação

farmacêutica foi especialmente relevante no aconselhamento relativo à nutrição entérica de um doente com insuficiência hepática, pouco tolerante à ingestão de lípidos presentes nas formulações mais comuns.

6.2. Reconciliação terapêutica

Os SF do CHCB foram pioneiros no desenvolvimento de um sistema informático para realizar reconciliação terapêutica dos doentes que têm alta. A reconciliação terapêutica consiste no processo de atualização da lista de medicamentos que o doente deve fazer no domicílio de modo a impedir duplicações, omissões ou outros erros de medicação. Para cada doente, é criado informaticamente o «Cartão de Medicação» de onde consta a identificação do doente, o médico responsável, o médico de família, a hora de administração (com auxílio de pictogramas), a medicação a suspender, observações pertinentes, como a forma de tomar e armazenar os medicamentos, possíveis efeitos secundários e interações e a data da última atualização. O Cartão de Medicação é impresso e dado ao doente, juntamente com a devida explicação, e com a menção de que qualquer alteração deve ser registada. O *software* usado encontra-se conectado a uma base de dados atualizada mensalmente de acordo com o INFARMED, incluindo adições e suspensões de AIM. Nessa base de dados, cada ficha de medicamento inclui: nome da substância ativa, marcas, dosagem, forma farmacêutica, efeito e objetivo terapêutico, bibliografia, data, responsável pela atualização e se se encontra ativo. A atualização da base de dados é da responsabilidade dos SF e cobre, neste momento, cerca de 11% dos medicamentos autorizados pelo INFARMED e cerca de 50% dos medicamentos constantes nos cartões de medicação. O Cartão de Medicação do doente é uma ferramenta útil que tem como vantagens principais:

- aumentar a adesão à terapêutica, ajudando o doente a evitar comportamentos que possam influenciar a eficácia e a segurança da administração dos fármacos;
- aumentar a segurança do doente, nomeadamente por evitar a ocorrência de duplicações, omissões ou interações de medicamentos, caso exista mais que um médico a prescrever, situações em que ocorre frequentemente falta de comunicação.
- ser de fácil transporte e consulta ao ser dado em papel ao doente.

A sua principal desvantagem ocorre pelo fato de apenas ser gerado, atualizado ou consultado informaticamente a nível interno do CHCB. Apesar de poder ser transportado pelo doente e atualizado manualmente no papel, não há garantias de que seja sempre usado em locais que não possuam o sistema ou que existe sempre a preocupação de realizar a reconciliação terapêutica.

6.3. Informação do medicamento

Frequentemente, os farmacêuticos, afetos a qualquer um dos setores dos SF, são contactados por médicos, enfermeiros e mesmo pelos próprios doentes para o esclarecimento de dúvidas

relativamente à terapêutica dos doentes, devendo estar atualizados a nível técnico-científico e possuir bibliografia relevante à sua disposição. Para facilitar o seu desempenho, os SF construíram base de dados. Uma dessas bases de dados é usada para registar as questões colocadas aos farmacêuticos por outros profissionais de saúde, nomeadamente acerca de ajuste de doses ou condições de estabilidade de determinados medicamentos, assim como as respostas fornecidas; desta forma, as respostas às mesmas questões podem ser dadas de forma mais rápida e uniforme. Outra base de dados desenvolvida e disponível na *intranet* a todos os profissionais de saúde consiste numa coletânea das Fichas de Dados de Segurança de todos os medicamentos e produtos farmacêuticos considerados como perigosos.

A informação do doente é feita essencialmente a nível do setor de ambulatório e inclui informação verbal e escrita, com linguagem acessível ao público em geral. Neste sentido, o farmacêutico do setor de ambulatório é responsável por construir e fornecer folhetos informativos claros e atualizados contendo as informações relevantes para o doente e pictogramas perceptíveis e representativos das instruções.

7. Farmacocinética

O farmacêutico é muitas vezes questionado sobre qual o regime posológico mais adequado de um medicamento para um determinado doente, de forma a obter a melhor resposta terapêutica com a menor toxicidade. Para responder adequadamente, é importante conhecer os perfis farmacocinético e toxicológico do medicamento e saber relacioná-los com as características patofisiológicas do indivíduo. De forma geral, a monitorização de um fármaco é útil quando: o fármaco tem uma margem terapêutica estreita; existe uma relação direta entre os níveis da substância ativa e os efeitos terapêutico e/ou tóxico; o efeito terapêutico não pode ser avaliado apenas por observação; existe uma grande variabilidade individual na concentração estacionária, com qualquer dose administrada; é necessário avaliar a adesão à terapêutica; existe insuficiência orgânica elevada que pode comprometer o efeito terapêutico ou a segurança do doente; existem técnicas analíticas adequadas para determinar os níveis de fármaco e/ou metabolitos em matriz(es) biológica(s).¹⁴ Na impossibilidade de realizar o estudo farmacocinético de todos os fármacos que cumprem estes requisitos, nos SF do CHCB foram escolhidos para monitorização os antibióticos da classe dos aminoglicosídeos gentamicina e ampicacina e da vancomicina. Para realizar a monitorização do fármaco, as suas concentrações séricas devem ser interpretadas no contexto dos dados clínicos e os intervalos terapêuticos devem ser tomados como orientação, porque diversos fatores podem alterar o efeito terapêutico e toxicológico de uma dada concentração da substância, obrigando a um ajuste posológico individual - os principais fatores de variabilidade incluem idade, baixa adesão a terapêutica por administração errada, má-absorção do fármaco, interações entre fármacos, doença hepática ou doença renal e até fatores genéticos. Assim, de forma a realizar este estudo, o farmacêutico deve consultar o boletim de análises clínicas do doente, dando especial importância aos níveis do sistema imunitário, nomeadamente linfócitos e

leucócitos, e aos marcadores da inflamação (proteína C reativa), sugestivos da gravidade da infecção; à função renal, caracterizada pelos níveis séricos da creatinina e aos níveis séricos do fármaco. Sempre que possível, os dados dos boletins mais recentes devem ser comparados com dados anteriores, para perceber a evolução da infecção ou do estado clínico. O farmacêutico deve ainda ter disponíveis dados relativos à administração do fármaco, nomeadamente a hora de recolha da amostra, o regime da administração (incluindo a dose, frequência e velocidade de perfusão, caso se aplique) e a hora da última administração, e deve conhecer o restante plano terapêutico que o doente segue. Com os dados referidos, o *software* consegue calcular automaticamente os valores da função renal (*clearance* de creatinina), o volume de distribuição, o tempo de semivida e os níveis séricos prováveis após a próxima administração, mantendo e alterando o regime posológico. Com os resultados obtidos, o farmacêutico deve ser capaz de os comparar com o intervalo terapêutico adequado ao doente (disponível na bibliografia presente na farmácia ou na informação constante do RCM respetivo) e saber se é vantajoso manter ou adequar o regime posológico. No fim do processo, é emitida uma ficha com o resumo de todos os dados usados e obtidos no estudo, conclusões e observações (como por exemplo: intensificar a hidratação do doente) para ser entregue no serviço de internamento do doente.

Durante a minha presença no setor de dose unitária tive possibilidade de acompanhar e realizar o estudo farmacocinético dos fármacos mencionados.

8. Farmacovigilância

Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento, apresenta uma grande responsabilidade no desenvolvimento e cumprimento do sistema de farmacovigilância, definida pela OMS como o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e causalidade das mesmas. Desta forma, os SF do CHCB encontram-se despertos para a ocorrência de reações adversas medicamentosas e definem anualmente alguns medicamentos a serem avaliados em cada setor. Os critérios de escolha incluem a sua recente introdução no mercado e/ou no Guia Farmacoterapêutico, serem usados na área da oncologia, serem anticoagulantes, apresentarem o símbolo de triângulo invertido no RCM, apresentarem maiores riscos ou serem de uso mais raro. À data, estavam em estudo o anticoagulante apixabano e o antipsicótico aripiprazole, no setor de dose unitária; os fármacos nivolumab, vinflunina e trastuzumab, no setor de farmacotecnia, e os fármacos secucinumab, osertinib, crisotinib, axitinib, certolizumab, ruxolitinib e imatinib, no setor de ambulatório.

O estudo implica que o farmacêutico responsável se dirija aos serviços de internamento onde o medicamento é administrado e questione os profissionais de saúde que contactam com os doentes quais os efeitos adversos causados pelo fármaco que são observáveis, qual a sua gravidade e duração, etc. Todos os dados colhidos são registados e, caso seja necessário, o

farmacêutico deve realizar a notificação da reação adversa ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

9. Intervenções farmacêuticas

É indiscutível que o trabalho do farmacêutico é essencial no que toca ao uso racional do medicamento e ao uso mais eficiente dos recursos disponíveis. De forma a valorizar objetivamente a sua importância, foi criada uma base de registo onde todas as suas intervenções são descritas, sendo esta uma ação de gestão do controlo de qualidade que diferencia os SF do CHCB. A maioria diz respeito à diminuição do desperdício de medicamentos, principalmente no setor de farmacotecnia, traduzido também na diminuição dos custos associados; à sugestão de reajuste de posologias, no setor de dose unitária; e à avaliação da adesão à terapêutica dos doentes acompanhados no setor de ambulatório. Algumas destas medidas não se encontram protocoladas e são adotadas a partir da experiência profissional de cada farmacêutico e daquilo que vivenciam e observam diariamente. O programa permite realizar a contabilização e o impacto das medidas indicadas, sendo que, no final, o valor é extremamente positivo.

10. Ensaio clínico

O CHCB possui um Gabinete de Ensaio Clínicos que tem como missão promover, coordenar e apoiar a realização de Ensaio Clínicos no hospital. Os SF integram esta equipa multidisciplinar e as suas funções incluem a receção, o armazenamento e a dispensa dos medicamentos experimentais, garantindo sempre a segregação dos medicamentos e respetivos circuitos, a atualização dos registos necessários e a segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade dos mesmos.¹⁵ Todas as informações relacionadas com o ensaio clínico, cedidas pelo promotor do ensaio clínico, devem estar descritas e organizadas em *dossiers* próprios, nomeadamente os protocolos, as funções de cada profissional interveniente e todos os movimentos de todos os medicamentos experimentais. Existe uma plataforma internacional na qual estão definidos os *kits* enviados em cada remessa. Aquando da receção, o farmacêutico deve garantir que foram respeitadas as condições de conservação indicadas durante o transporte e fazer o respetivo registo na plataforma, tornando os *kits* disponíveis para serem alocados aos doentes selecionados pelo médico responsável, com base em critérios de inclusão e exclusão. Os medicamentos experimentais são então armazenados em cofre, ou frigorífico/arca se necessário, com monitorização da temperatura que é periodicamente verificada. Se houver registo de um desvio o medicamento deve ser colocado em quarentena e o promotor deve ser contactado, de forma a informar se a medicação pode ser aproveitada ou tem de ser devolvida. Cada *kit* da remessa possui um código, através do qual os *stocks* são confirmados mensalmente e o médico faz a sua atribuição a cada doente. No ato da dispensa, pode ser necessário o preenchimento de impressos e o farmacêutico é

ainda responsável pela cedência de informação, nomeadamente instruções de administração, com possível entrega de folheto informativo, e a necessidade de entrega das embalagens vazias ou medicamentos não administrados, que vão ser entregues ao laboratório para serem eliminados. À data, a maioria dos ensaios clínicos a decorrer no CHCB são de fase III e são respeitantes a medicamentos das áreas clínicas de cardiologia, diabetes, colite e obesidade.

11. Sistema de gestão do risco

Os SF do CHCB desenvolveram estratégias para tentar diminuir ao máximo a ocorrência de erros relacionados com o medicamento, em todo o seu circuito e abrangendo todos os setores. Para tal, começaram por identificar os medicamentos com embalagens idênticas ou nomes semelhantes, medicamentos de alto risco, fármacos com várias dosagens, matérias-primas e a toxicidade dos manipulados, nos quais colocaram sinaléticas representativas das situações nos seus locais de armazenamento, de forma a chamar a atenção. A sinalética inclui por exemplo o uso de cores para representar o grau de toxicidade, no caso dos manipulados, ou das várias dosagens, assim como o uso de letras maiúsculas nos nomes, para diferenciar nomes semelhantes. Para minimizar erros de administração, adotaram o uso de rótulos informativos curtos nas embalagens externas dos medicamentos, como por exemplo «diluição obrigatória» nas embalagens de eletrólitos (considerados medicamentos perigosos) ou de identificação de medicamentos de frio, como as insulinas. A nível dos citotóxicos, foram criadas sinaléticas específicas com base na sua citotoxicidade, nomeadamente «citotóxico vesicante», «citotóxico irritante» e «citotóxico neutro».

Por vezes, doentes internados no mesmo SC possuem nomes semelhantes - por exemplo, duas doentes com o nome Maria Conceição. Para evitar confusão na preparação das gavetas da medicação ou mesmo na sua administração no SC, as gavetas respetivas deverão ter a frase «nomes semelhantes», de forma a chamar a atenção do profissional de saúde.

Como referido anteriormente, a informação oral cedida aos doentes em ambulatório deve ser acompanhada de informação escrita e, sempre que possível, de pictogramas. Assim, desenvolveram pictogramas para identificar facilmente o horário da toma ou outro tipo de instruções importantes para a adesão à terapêutica. Os pictogramas assumem especial importância quando o doente é alguém com dificuldade em entender as informações escritas, como pessoas idosas ou analfabetas.

Com estas medidas simples e paralelas a todo o hospital, pretende-se diminuir a possibilidade de erros relacionados com a medicação, diminuindo os custos associados e aumentando a segurança do doente.

12. Objetivos e indicadores de qualidade

Os SF do CHCB apostam muito no estabelecimento de estratégias de gestão de qualidade e com um objetivo de melhoramento contínuo. Neste contexto, definiram objetivos (requisito quantificável) e indicadores (requisito qualificável) de qualidade para cada setor (Anexo 2.8), formularam um protocolo de gestão do risco do medicamento, já descrito, promovem vistorias internas aos serviços onde existem medicamentos e são avaliados periodicamente no âmbito de processos de acreditação pela JCI e de certificação pela ISO 9001/2008.

13. Conclusão

O estágio curricular nos SF do CHCB foi uma experiência muito enriquecedora e desafiante, que me permitiu não só a aplicação de conhecimentos técnico-científicos, mas também uma aprendizagem baseada na participação ativa (e pró-ativa) dentro de uma equipa dinâmica que trabalha de acordo com um sistema de gestão de qualidade exigente.

Ao contactar com as várias áreas de intervenção farmacêutica, tive oportunidade de compreender que o papel do farmacêutico hospitalar é muito mais amplo que a validação da prescrição médica e a distribuição de medicamentos, incluindo também outros processos que contribuem para aumentar a segurança do doente, a eficácia do tratamento e uma boa gestão dos recursos disponíveis. Neste âmbito, verifiquei um esforço no sentido de manter uma atualização constante dos conhecimentos técnico-científicos, a capacidade de usar a experiência profissional de cada um para melhorar o serviço, assim como a vontade de trabalhar de forma integrada com os outros profissionais.

Por toda os conhecimentos e capacidades que me permitiram adquirir, assim como por toda a disponibilidade e simpatia demonstrada por toda a equipa dos SF do CHCB, o meu mais sincero agradecimento.

14. Referências

1. Ministério da Saúde. Relatório anual sobre o acesso a cuidados de saúde - 2016. 1-27 (2017). Available at: <http://www.youblisher.com/p/598821-Farmacia-Circuito-do-Medicamento-integrado-no-SGICM/>.
2. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. (1962).
3. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. *Ordem dos Farm.* 111 (1999).
4. Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* 69 (2005). doi:224 794/05
5. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003.
6. Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro.
7. Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro.
8. Despacho n.º 6716/2012 de 9 de maio.
9. Despacho n.º 13447-B/2015, de 18 de novembro.
10. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro.
11. CIM. Medicamentos Derivados do Plasma Humano - Boletim do CIM. *Rev. da Ordem dos Farm.* (2013).
12. Hospitalar, C. do C. de E. de F. *Manual de preparação de citotóxicos.*
13. Floor-Schreudering, Annemieke; Hekster, Y. European Society of Clinical Pharmacy.
14. Suthakaran, C.; Adithan, C. Therapeutic Drug Monitoring - concepts, methodology, clinical applications and limitations. 22-26
15. Lei nº 21/2014, de 16 de abril.

Capítulo 3 - A funcionalização de esteroides com heterociclos no desenvolvimento de potenciais inibidores da glicoproteína-P

1. Introdução

1.1. A glicoproteína-P

Alguns anos após a introdução da quimioterapia na clínica, começou a ser detetado um fenómeno de resistência cruzada a determinados agentes anti-tumorais, diferentes em termos de estrutura e mecanismo de ação, o que se revelou um grave problema porque envolvia os agentes mais usados. Esta resistência multifarmacológica (MDR) foi associada a uma diminuição da acumulação intracelular dos agentes farmacológicos, aparentemente resultante da alteração da permeabilidade a nível da membrana plasmática, mais especificamente à expressão de uma glicoproteína, a qual designaram de glicoproteína-P (P-gp) ou *multidrug resistance protein 1* (MDR1).^{1,2}

A P-gp é expressa constitutivamente como mecanismo de defesa em vários tecidos, nomeadamente no epitélio intestinal, barreira hematoencefálica, placenta, fígado e medula óssea, de forma a evitar a acumulação de agentes patogénicos e xenobióticos.^{3,4} No entanto, a sua expressão pode aumentar exponencialmente quando as células são sujeitas a condições de *stress*, nomeadamente processos de desregulação génica, acidez do meio e exposição a fármacos.^{3,5-7} Atualmente, sabe-se que a sobreexpressão da P-gp está relacionada não só com a falência terapêutica de agentes quimioterapêuticos, mas com uma grande variedade de outros agentes farmacológicos, designadamente usados no tratamento de infeções - bacterianas, parasitárias e virais -, fibrose cística, epilepsia, Alzheimer, doenças cardiovasculares, etc.⁸

A P-gp pertence à superfamília dos transportadores ABC (*ATP binding cassette*), sendo codificada pelo gene MDR1/ABCB1, localizado no braço longo do cromossoma 7 (7q21).⁹ Este é um gene muito polimórfico, estando já identificados cerca de 50 polimorfismos de um só nucleótido, dos quais 19 são em exões, que demonstraram influenciar a expressão funcional e a atividade *in vitro* e *in vivo*.¹⁰ A P-gp é uma proteína de 170 kDa com 1280 resíduos, distribuídos por dois domínios transmembranares (TMDs) hidrofóbicos, com cerca de 43% de homologia entre eles e ambas as terminações C e N são citoplasmáticas, e dois domínios citoplasmáticos de ligação ao nucleótido (NBDs) - de tipo TMD1-NBD1-TMD2-NBD2 (Figura 1). Cada TMD é constituído por 6 hélices α (hélices 1-12) que são responsáveis pela ligação aos ligandos e pela formação do canal por onde ocorre o efluxo. As cadeias rearranjam-se de modo que a proteína suporta ligações poliespecíficas, isto é, não existe apenas um sítio de

ligação: compostos diferentes podem apresentar padrões de ligação diferentes, ainda que pertençam à mesma família - como acontece com os esteroides¹¹; além disso, a cavidade formada pelos TMDs tem espaço suficiente para acomodar duas ou mais moléculas pequenas, simultaneamente.^{8,12}

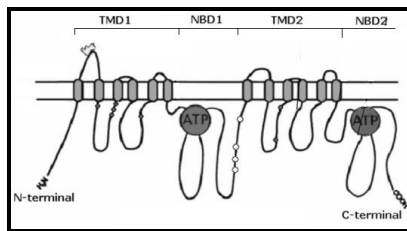


Figura 1: Representação esquemática da P-gp. Adaptado de Li et al. (2010)⁸

Os NBDs possuem sequências de aminoácidos altamente conservadas que estão diretamente envolvidas na ligação e hidrólise das moléculas de Mg-ATP (adenosina trifosfato), nomeadamente os domínios *Walker A* e *Walker B*, o domínio LSGGQ e os *loops A, Q, D, H* (Figura 2).

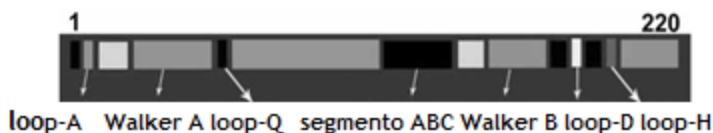


Figura 2: Esquema de um NBD. Adaptado de Li et al. (2010)⁸

De forma geral, é aceite que: o domínio *Walker A* contém uma grande quantidade de resíduos de lisina que ligam à molécula de ATP; o domínio *Walker B*, rico em resíduos de ácido aspártico faz a ligação com o Mg^{2+} ; o dodecapéptido LSGGQ de cada NBD participa na ligação ao ATP, encontrando-se adjacente ao *Walker A* da outra cadeia; os resíduos de tirosina do *loop A*, através dos seus anéis aromáticos, destabilizam os anéis aromáticos da adenina e promovem a hidrólise do ATP.⁸

Desde cedo houve uma intensa investigação no sentido de tentar elucidar os mecanismos da proteína inerentes ao efluxo dos compostos; no entanto, ainda não foi alcançada nenhuma hipótese aceite de forma unânime ou sem limitações. Quanto ao mecanismo de efluxo foram propostas, até hoje, três hipóteses principais. A primeira corresponde ao modelo clássico de poro, no qual o substrato é recolhido no citosol e transportado através de um canal aquoso até ao meio extracelular. A teoria seguinte propõe um modelo de flipase para a P-gp e sugere que a glicoproteína realiza o transporte dos compostos lipofílicos desde o folheto interno da membrana celular até ao folheto externo e, a partir daí, os compostos migram para o meio extracelular por difusão. A teoria mais aceite, atualmente, é a do aspirador hidrofóbico (do inglês, *hydrophobic vacuum cleaner*). Esta hipótese sugere que a proteína captura compostos lipofílicos a partir da membrana celular, nomeadamente do folheto interno, e transporta-os diretamente até ao meio extracelular aquoso. Torna-se difícil perceber qual dos dois modelos

é o mais correto, porque em termos farmacocinéticos os compostos encontram-se em equilíbrio entre o folheto externo e o meio extracelular.^{13,14}

A nível estrutural, sabe-se que a proteína sofre alterações na sua conformação que tornam possível a passagem dos compostos: de forma geral, o ligando liga-se à proteína quando a mesma se encontra numa conformação de elevada afinidade, aberta no sentido do meio intracelular (*inward conformation*); as transformações ocorrem no sentido de a molécula ser libertada para o meio extracelular quando a afinidade com a proteína é mínima (*outward conformation*) (Figura 3). Este processo corresponde a um ciclo catalítico, dependente de energia proveniente da hidrólise do ATP. Este processo corresponde a um ciclo catalítico, dependente de energia proveniente da hidrólise do ATP.

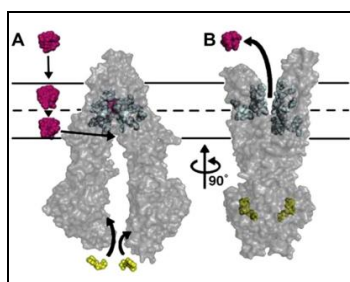


Figura 3: Representação esquemática do mecanismo de transporte da P-gp. Adaptado de Wessler *et al.* (2013)¹⁵

O ciclo inicia-se então com a ligação do composto dentro da cavidade formada entre os TMDs, a qual pode ser feita através de vários tipos de interações nomeadamente pontes de hidrogénio e interações hidrofóbicas. A forma como ocorre a ligação do composto, nomeadamente as hélices envolvidas e os rearranjos que as mesmas sofrem, influencia a posição dos NBDs e o seu comportamento de ATPase (capacidade de hidrolisar o ATP) - ainda que não interfira na ligação da molécula de ATP, cuja reação de ligação deve ser energeticamente favorável. A função de ATPase é intrínseca à proteína e apresenta valores basais na ausência de compostos: inicialmente este comportamento foi atribuído a um transporte de lípidos endógenos, mas dados recentes sugerem que seja o resultado de um movimento contínuo entre as conformações aberta e fechada.¹⁶ Foi então demonstrado que esta propriedade é promovida pela aproximação entre a região central do NBD1, contendo a sequência LSGGQ, e o *N-terminal*, próximo do domínio Walker A, com ocorrência de *cross-linkings* entre cisteínas próximas destas regiões - permitindo que o complexo proteína-ATP adquira uma conformação em *sandwich*.¹⁷ Estudos posteriores determinaram que a atividade ATPase pode aumentar até 10 vezes quando as cisteínas envolvidas no *cross-linking* se encontram a uma distância entre 6 e 19 Å, diminuindo para os valores basais para distâncias superiores a 20 Å.¹⁸ A proximidade destas regiões (e, portanto, a atividade de ATPase) foi observada maioritariamente quando a estrutura apresenta uma conformação fechada, ou seja, quando a proteína liberta os compostos para o meio extracelular.¹⁷ No entanto, a relação entre a atividade ATPase e o transporte de substratos não é de todo clara ou sequer uniforme. Se é verdade que, para que ocorra o transporte, é necessário que haja hidrólise de ATP, o contrário não é obrigatoriamente verdade, já que o facto de um composto estimular a

atividade ATPase não é garantia de que promova a função de transporte da P-gp, como acontece com o fármaco verapamilo - um inibidor potente de referência que estimula a atividade ATPase. Outra questão referente ao ciclo catalítico que ainda não é clara diz respeito à quantidade de moléculas de ATP envolvidas em cada ciclo. O modelo mais aceite até hoje postula que por cada ciclo ocorre a hidrólise de duas moléculas de ATP, em dois sítios catalíticos e de forma alternada. A molécula a ligar no primeiro sítio catalítico leva a proteína à sua conformação de baixa afinidade através de movimentos laterais ou de rotação das hélices, promovendo o transporte e a libertação do fármaco, enquanto a hidrólise da segunda molécula permite a reconversão da proteína à conformação aberta de elevada afinidade, disponível para ligar novamente. Apesar de a ligação a um dos dois sítios catalíticos ser aleatória, a hidrólise do ATP depende da interação entre os dois NBDs intactos.^{17,19} Vários estudos recentes começam, no entanto, a colocar estas premissas em causa, nomeadamente a aleatoriedade da ligação a um dos NBDs e a obrigatoriedade da hidrólise da segunda molécula. A observação de que a hidrólise do ATP nos diferentes locais catalíticos causa diferentes alterações conformacionais na proteína sugere que cada hidrólise leva à quebra de apenas um conjunto de ligações com os TMDs, podendo ser necessária uma segunda hidrólise para a interrupção de outras interações. Tal pressupõe por conseguinte que a P-gp pode enveredar por um ciclo de hidrólises fúteis se a rotação das hélices provocada pela primeira hidrólise não for suficiente para iniciar a libertação do composto, nomeadamente quando estão envolvidas ligações covalentes com cisteínas, como acontece com o verapamilo, ou quando essas ligações são mimetizadas, como acontece com o tariquidar.¹⁷ Este poderá ser o mecanismo pelo qual estes compostos são inibidores, apesar de estimularem a atividade ATPase.

Uma das características mais especiais da P-gp é a sua poliespecificidade, isto é, a sua capacidade de ligar a múltiplos compostos não relacionados estruturalmente. O mecanismo associado a esta particularidade ainda não é bem entendido, mas é aceite que o modelo de encaixe induzido, no qual o substrato induz alterações conformacionais na proteína, adapta-se melhor que o modelo rígido de chave-fechadura.¹⁶ Esta promiscuidade tem elevada influência na clínica, sendo responsável pelo fenótipo MDR, ao impedir a acumulação intracelular efetiva de fármacos de diversas classes farmacológicas, nomeadamente opióides, antiarrítmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antitumorais, antiepiléticos, antirretrovirais, imunossuppressores, antidepressivos, hormonas, etc., assim como por interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Várias tentativas foram feitas para encontrar um conjunto de características que definissem a especificidade de interação. Inicialmente foi proposto a necessidade da presença de um azoto básico e de dois domínios aromáticos planares; no entanto, foi observada a interação com a proteína de compostos que não exibem o azoto básico. Seguidamente, foi sugerido que o composto deveria ser hidrofóbico e anfifílico, mas tal também não corresponderia a uma verdade completa, já que compostos hidrofílicos como a morfina também mostraram afinidade para com a proteína. Posteriormente, Sellig *et al.* desenvolveu um modelo estrutural a partir do estudo de uma

centena de compostos não relacionados entre si. Segundo este modelo, um composto interage com a P-gp se tiver pelo menos um de três padrões estruturais. O tipo I é formado por dois grupos doadores de elétrons, com uma separação espacial de $2,5 \pm 0,3 \text{ \AA}$ (distância correspondente a 1 a 3 átomos de carbono); o tipo II é formado por dois grupos doadores de elétrons, com uma separação espacial de $4,6 \pm 0,6 \text{ \AA}$; o tipo III deriva do II, correspondendo a três grupos doadores de elétrons, com uma separação entre os grupos mais externos de $4,6 \pm 0,6 \text{ \AA}$. Os grupos doadores de elétrons, ou grupos aceitadores de hidrogénios, correspondem maioritariamente a grupos carboxilo (C=O), grupos alcoxi (-OR) e aminas primárias e secundárias; grupos álcool e aminas terciárias, que também podem ser doadores de hidrogénios demonstraram não ser favoráveis à interação com a P-gp. No entanto, a presença de oxigénio ou azoto não se mostrou obrigatória, já que foi observada interação com a proteína em compostos haletos, sulfitos e sistemas aromáticos, nomeadamente com o grupo fenil. O estudo concluiu ainda que quanto maior for o número de padrões identificados, maior a força de interação de um substrato.²⁰ Nesta altura, torna-se importante entender que nem todos os compostos que interagem com a proteína são substratos. De acordo com o tipo de interação, os compostos podem ser classificados em: substratos, que são transportados; moduladores alostéricos, que induzem alterações na proteína que afetam o transporte de outros compostos; e inibidores, que interferem com a ligação do substrato ou do ATP.

1.2. A inibição da P-gp

A inibição da P-gp é uma das principais abordagens para tentar combater a ocorrência de MDR, recuperando a suscetibilidade aos fármacos ao permitir aumentar a sua biodisponibilidade e a sua acumulação intracelular. A inibição pode ocorrer através de cinco mecanismos principais, sendo eles: a inibição competitiva por bloqueio direto do local de ligação (na qual o inibidor deve ter uma maior afinidade que o substrato), a inibição da ligação do ATP aos NBDs (por exemplo, pelo uso de um vanadato, análogo não hidrolisável do ATP), a inibição da atividade ATPase, a interrupção da cadeia entre a hidrólise do ATP e o transporte do composto, e a alteração da fluidez da membrana celular lipídica.^{15,21} No entanto, a inibição da P-gp como estratégia apresenta diversos aspetos que é preciso ter em consideração. Por um lado, a seletividade - sendo a P-gp uma glicoproteína expressa como mecanismo de defesa, é importante não comprometer a segurança do organismo; por outro lado, a dificuldade em compreender a interação entre os fármacos e a glicoproteína. Desde a observação, em 1981, de que o verapamilo consegue reverter a MDR, a pesquisa por novos e melhores inibidores tem sido intensa.²² Os inibidores são classificados em quatro gerações de acordo com a sua potência, seletividade e potencial de interação farmacológica, podendo ainda encontrar-se um padrão a nível de técnicas de investigação envolvidas, e a sua organização por categorias pode ser encontrada nos trabalhos de Palmeira *et al.* e Silva *et al.*^{23,24} Os inibidores da primeira geração são fármacos usados na clínica ou em fase de investigação para outras indicações terapêuticas e que demonstram inibição da P-gp como efeito adverso. O principal problema associado a estes fármacos é que o uso das doses

eficazes para a inibição são demasiado elevadas, derivado da falta de seletividade para a P-gp ou de uma baixa biodisponibilidade, assim como a sua atividade farmacológica principal, provocando efeitos tóxicos não aceitáveis.²⁵ Pertencem a esta geração fármacos de diversas classes farmacológicas/farmacoterapêuticas, nomeadamente bloqueadores de canais de cálcio, como o verapamilo, imunossuppressores, antibióticos, antifúngicos, estimulantes e depressores do sistema nervoso central, antimaláricos e hormonas esteroides. Apesar das tentativas iniciais, não foi possível o reconhecimento de nenhum farmacóforo específico. A segunda geração surgiu inicialmente a partir da purificação das misturas racémicas dos compostos da primeira geração, após a descoberta de que determinados enantiómeros demonstravam igual potência como moduladores da P-gp, mas menor afinidade para outros alvos, como acontece com os compostos dexverapamilo e dexniguldipina, os respetivos enantiómeros R dos compostos verapamil e niguldipina. Foram ainda usadas outras abordagens para desenvolver a segunda geração, nomeadamente a construção de compostos análogos, a dimerização e a simplificação das estruturas dos compostos iniciais.^{26,27} Alguns compostos conseguiram iniciar a fase de estudos clínicos, como o caso do valspodar, derivado da ciclosporina A. No entanto, e apesar de possuírem de forma geral um perfil farmacológico melhorado, demonstraram interações farmacocinéticas graves e imprevisíveis, nomeadamente interação com o citocromo P450, inibindo significativamente o metabolismo e a excreção de fármacos usados na quimioterapia, ou com outros transportadores, como o transportador *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) presente nas células hematopoiéticas, levando a efeitos mielotóxicos graves.^{7,28} Para tentar ultrapassar os problemas da segunda geração, os inibidores de terceira geração têm sido desenvolvidos através de estudos computacionais, nomeadamente de relação estrutura-atividade quantitativa (QSAR), e química combinada, que permitem o *design* racional de estruturas com características específicas. Este grupo inclui, entre outros, o tariquidar, já reconhecido inibidor e a partir do qual foram feitos a maior parte dos estudos, e os inibidores zosuquidar, e laniquidar, que apresentam uma maior seletividade para a P-gp em relação a outros transportadores ABC e maior potência. O seu mecanismo de inibição ainda não foi esclarecido, mas será do tipo não-competitivo, visto que não são substratos da glicoproteína. Estes compostos pareciam promissores; no entanto, demonstraram efeitos tóxicos imprevistos durante os ensaios clínicos. Devido aos problemas encontrados nos compostos destas três gerações, nos últimos anos têm sido adotadas novas estratégias, levando ao aparecimento de uma quarta geração, a qual inclui compostos naturais e análogos, moléculas peptidomiméticas, surfactantes e lípidos, e ligandos duplos. Os produtos naturais integrados na quarta geração são todos aqueles que são extraídos/preparados com o objetivo de serem testados como inibidores da P-gp, mesmo que já sejam conhecidos, e incluem flavonoides, alcaloides, cumarinas, canabinóides, linhanos, triterpenos, ginsenoides, polienos, entre outros.²³

1.3. Avaliação biológica dos compostos face à P-gp

Para avaliar um composto quanto à sua capacidade de inibir a P-gp, foram desenvolvidas várias técnicas *in vitro* e *in silico* que devem ser utilizadas de forma complementar para caracterizar melhor o seu comportamento. Assim, para avaliar a inibição são geralmente realizados ensaios de citometria de fluxo e ensaios de acumulação: estes ensaios permitem perceber as diferenças de comportamento de um substrato conhecido - como a doxorubicina, a daunorrubicina ou a rodamina 123 - na presença e ausência do composto de interesse, comparando-o ainda a um inibidor de referência - geralmente o verapamilo. É também frequente avaliar a influência do composto sobre a atividade ATPase da P-gp que, como referido anteriormente, pode ser um dos mecanismos que influenciam o transporte de um substrato. Estes ensaios, que podem ser realizados com *kits* disponíveis comercialmente, baseiam-se na medição espectrofotométrica do fosfato inorgânico libertado da reação de hidrólise do ATP, após a incubação dos compostos. As concentrações dos compostos a usar nestes ensaios devem ser escolhidas a partir de ensaios de viabilidade prévios, como o ensaio do brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) ou o ensaio da redução da resazurina. Muitas vezes, estes estudos são ainda precedidos de ensaios de validação da sobreexpressão da glicoproteína nas linhas celulares usadas, nomeadamente através de eletroforese SDS-PAGE e *Western Blot*, citometria de fluxo e imunocitoquímica e de ensaios de regulação da expressão do gene MDR1, por RT-PCR (do inglês, *reverse transcription polimerase chain reaction*). Mais recentemente, foram introduzidos os métodos computacionais, que permitem prever a interação entre o composto e a proteína - ao fazerem um *screening* dos compostos promissores, permitem poupar tempo e recursos. Estes métodos baseiam-se, de forma geral, em técnicas 2D-QSAR, 3D-QSAR, modelação do farmacóforo, *docking* molecular, análise estatística e abordagens computacionais teóricas envolvendo a definição de descritores.²⁹ Sendo indiscutíveis as vantagens dos métodos computacionais, é também verdade que eles apresentam limitações importantes, já que são modelos baseados em relações estatísticas e aproximações e podem não ter em consideração influências de fatores adicionais fundamentais, como o efeito da membrana citoplasmática.³⁰ Além disso, ainda não foi possível, até hoje, obter a glicoproteína humana cristalizada, pelo que a técnica do *docking molecular* é realizada recorrendo a modelos animais - geralmente a glicoproteína (ou domínio da proteína) de rato *mdr1* -, e a partir dos quais se fazem a extrapolação de resultados ou se podem construir modelos humanos por homologia. As diferenças existentes entre as P-gp, relacionadas principalmente com as estruturas primária e secundária, podem afetar as interações com os compostos, por vezes de forma imprevisível; assim, torna-se essencial um conhecimento rigoroso das mesmas para minimizar ao máximo possíveis erros.³¹ A principal limitação dos modelos *in vitro* é o uso de um número limitado de linhas celulares pois, sabendo que as células possuem pressões fisiológicas diferentes, podem expressar diferentes polimorfismos da proteína.

1.4. A interação dos esteroides com a P-gp

Os esteroides constituem uma família de compostos largamente distribuídos na natureza, muitos deles com diversos tipos de funções fisiológicas. Portanto, são muitas vezes alvo de interesse na investigação de novos agentes terapêuticos, nomeadamente como candidatos a moduladores do fenótipo MDR. A interação dos esteroides com a P-gp foi sugerida após ter sido observado um grande aumento de expressão do gene *mdr* no útero de fêmeas de ratos grávidas, em comparação com fêmeas não grávidas, assim como uma grande expressão nas glândulas adrenais, responsáveis pela secreção destes compostos.^{32,33} Múltiplos estudos foram realizados conseqüentemente para determinar e tentar entender essas interações, a partir dos quais foi descoberto que determinados compostos esteroides, como o cortisol, a dexametasona, a corticosterona e a aldosterona são transportados pela glicoproteína, enquanto outros, como a progesterona, interagem mas não são transportados.³⁴ Por outro lado, algumas das moléculas estudadas apresentam a capacidade de induzir a glicoproteína, como o estradiol, enquanto a progesterona a inibe. A principal limitação do uso dos compostos esteroides endógenos como fármacos é a sua atividade hormonal, que origina na maioria das vezes efeitos adversos não pretendidos; portanto, o grande desafio é encontrar compostos que associem a potência de inibição a uma maior seletividade de ação.

A identificação da progesterona como um inibidor moderado da P-gp promoveu-a como ponto de partida para estudos adicionais, envolvendo os seus metabolitos, moléculas obtidas por alterações na sua estrutura e compostos estruturalmente semelhantes, nomeadamente com esqueleto pregnano (Figura 4). Neste sentido, Leonessa *et al.* desenvolveu um conjunto de derivados da progesterona com anéis aromáticos ligados em C7 α , fazendo variar o comprimento e o tipo de cadeia lateral, ligada ao esqueleto esteroide por uma ponte tiol. Dos compostos obtidos, todos eles mostraram uma potência superior de inibição em relação à progesterona, sendo que um deles demonstrou uma potência superior à do verapamilo, além de ausência de afinidade para o recetor da progesterona. Através deste estudo, e ainda que não tenham conseguido realizar um estudo completo e aprofundado da relação estrutura-atividade, eles concluíram sobre a importância da lipofilia para a interação, assim como a vantagem de substituir a molécula na posição C7.³⁵ Waël-Zeinge *et al.* tentou obter inibidores mais potentes através do desenvolvimento de compostos bivalentes, com capacidade de ligar simultaneamente a glicoproteína nas regiões TMD e NBD. Assim, ligou a molécula de adenina (fração nucleotídica da molécula de ATP) à molécula de progesterona, em C7 e em C20, fazendo variar o comprimento e a flexibilidade da cadeia de ligação. Nenhum dos compostos demonstrou, no entanto, maior potência que a progesterona, pelo que poderá não existir sinergismo entre possíveis mecanismos de inibição ou as estruturas obtidas não foram capazes de se posicionar corretamente nos respetivos locais de ligação.^{36,37} Mais recentemente, Ravel *et al.* testou a influência da eterificação e esterificação de derivados hidroxilados da progesterona, da 5 α / β -dihidroprogesterona e de um grupo de ácidos cólicos, obtendo resultados especialmente relevantes com O-derivados do 5 α / β -pregnano-3,20-diona substituído nas posições 7 α e 11 α ; o estudo revelou ainda que a função de

transporte da P-gp é muito sensível a alterações realizadas no esqueleto esteroide.³⁸ A capacidade de inibição da P-gp foi também verificada em esteroides naturais, nomeadamente alguns com estrutura pregnano³⁹⁻⁴⁵ e em esteroides cardiotônicos.⁴⁶

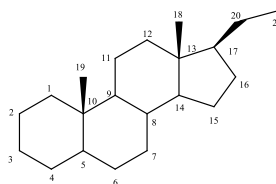


Figura 4: Esqueleto pregnano.

Após a evidência de que os domínios citosólicos estariam envolvidos na modulação do transporte pela P-gp, foram realizados estudos para determinar quais as interações da glicoproteína com ligandos, nesta região. Usando uma sequência correspondente ao domínio NBD1 prolongado, isto é, envolvendo mais segmentos a jusante e a montante (NBD1: resíduos 395-581; NBD1 prolongado: resíduos 371-705) da P-gp de rato *mdr1*, e através de técnicas de fluorescência, os resultados mostraram que a região citosólica tem capacidade de ligar a moduladores esteroides hidrofóbicos. Apesar de distinta, esta região é adjacente ao local de ligação do ATP. Foram usados vários compostos esteroides, que permitiram ainda retirar algumas conclusões importantes acerca da relação estrutura-atividade: a hidrofobicidade é uma característica determinante, sendo que o aumento da hidrofilia, por introdução de grupos hidroxilo, diminui a afinidade da ligação; a ligação dupla na posição 4 é importante na ligação, já que a sua ausência foi associada a menor atividade de modulação; uma ligação dupla na posição 6 aumenta muito a atividade; a afinidade de ligação correlaciona-se diretamente com a potência de inibição e inversamente com a capacidade de ser transportado.⁴⁷ Este modo de ligação tem sido aprofundado com estudos adicionais, nomeadamente através de técnicas de *docking*, e, tendo em consideração a proximidade ao local de ligação do ATP, poderá permitir o desenvolvimento de compostos com mecanismos de inibição mais eficazes.⁴⁸ Estes resultados não invalidam, no entanto, a existência de local de ligação esteroide na cavidade dos TMD, pelo que são necessários estudos que permitam uma visão mais ampla acerca das interações possíveis entre estes compostos e a P-gp.

Como já referido, a modificação laboratorial dos compostos constitui uma das principais abordagens para obter compostos mais potentes como inibidores da P-gp, sendo que uma das estratégias da funcionalização do núcleo esteroide consiste na adição conjugada de Michael, que frequentemente ocorre em cetonas α,β -insaturadas, que funcionam como aceitadores de Michael. Uma das suas aplicações foi, na realidade, utilizada por Leonessa *et al.*, que recorreu à adição de tia-Michael (com envolvimento de átomo de enxofre) na preparação dos derivados aromáticos C7 da progesterona, já descritos atrás. Mais recentemente, Tabatabaeian *et al.* descreveu o uso da reação de Michael para a adição conjugada dos nucleófilos indole e pirrole à progesterona, numa reação catalisada por tricloreto de ruténio,

obtendo os respetivos derivados 5 α -funcionalizados, de uma forma altamente diastereosseletiva.⁴⁹ O seu protocolo foi entretanto explorado por um aluno de Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, no âmbito da sua dissertação de mestrado, que o adaptou no sentido de conseguir processos reacionais ambientalmente mais benignos, nomeadamente com a utilização do catalisador triflato de bismuto, mais limpo e menos tóxico que o tricloreto de ruténio, e mais rápidos, com o uso de irradiação por micro-ondas.⁵⁰ Este procedimento poderá ser também adotado para compostos análogos à progesterona, como compostos pertencentes às mesmas vias de síntese ou com estrutura semelhante, como a testosterona, o propionato de testosterona ou outros compostos derivados da pregnenolona. Obter compostos semelhantes com a progesterona, mas sem a sua atividade hormonal endógena, pode ser uma estratégia possível para encontrar candidatos a inibidores da P-gp.

2. Objetivos

De forma geral, o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de compostos esteroides com capacidade para inibir a P-gp, percebendo a relação entre as diferenças estruturais e as diferenças na avaliação biológica.

Para isso, as tarefas propostas são:

- Síntese química de derivados esteroides, recorrendo principalmente à reação de Michael;
- Purificação e caracterização estrutural dos compostos obtidos;
- Avaliação biológica *in vitro*, através de ensaios de estudo da citotoxicidade e ensaios de acumulação de rodamina numa linha celular que sobreexpressa a glicoproteína-P;
- Avaliação *in silico*, através de *docking* molecular, da interação entre os compostos sintetizados e a P-gp.

3. Seção experimental

3.1. Síntese química

3.1.1. Materiais e equipamentos

A progesterona, a pregnenolona e o indole foram adquiridos à *Acros Organics*; o propionato de testosterona foi adquirido à *Roic Farma*; o triflato de bismuto, o catalisador tetrametilpiperidinil-1-oxil (TEMPO) e o 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) foram comprados à *Sigma Aldrich*; o sulfato de sódio anidro foi adquirido à empresa *José Manuel Gomes dos Santos, Lda*; o ácido clorídrico e o ácido sulfúrico foram comprados à *Panreac*. Os

solventes orgânicos como o diclorometano, o éter de petróleo 40-60°C e o acetato de etilo foram fornecidos pela *Fisher Chemical*, enquanto o metanol foi adquirido à *VWR-Prolabo*, assim como a celite 545. As reações foram realizadas em placas de aquecimento com agitação magnética Lab-Mix 25 da *Heidolph* e a Cromatografia de Camada Fina (TLC) foi feita com placas TLC Silica gel 60 F₂₅₄, da *Merck*. A concentração do produto final foi feita recorrendo a rotavapor *Büchi*. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de próton (¹H-RMN), técnica pela qual os compostos sintetizados foram caracterizados, foram obtidos com espectrofotômetro *Bruker Avance III 400* a 400 MHz. Para obter os espectros, os compostos foram dissolvidos em clorofórmio deuterado (CDCl₃) adquirido à *Acros Organics*. Sendo compostos já descritos anteriormente, apenas se apresentam os principais sinais observados nos espectros.

3.1.2. Procedimentos experimentais

3.1.2.1. Síntese de pregna-4,6-dieno-3,20-diona a partir da oxidação da pregnenolona, via DDQ/TEMPO

Foram dissolvidos 0,5 mmol de pregnenolona em diclorometano (previamente seco com *molecular sieves*) a 0°C, em balão de fundo redondo de 50 ml. À solução foram adicionados 1,1 mmol do agente oxidante DDQ e 0,05 mmol do catalisador TEMPO. A mistura foi colocada sob refluxo, em atmosfera de azoto, durante 72 horas. O controlo da sua progressão foi efetuado por TLC, usando como eluente uma mistura de éter petróleo 40-60°C e acetato de etilo (2:1). Após paragem da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite 545 e o filtrado, dissolvido em mais diclorometano (cerca de 100 ml), foi lavado com hidróxido de sódio 2% (20 ml), solução saturada de cloreto de sódio (20 ml) e água destilada (20 ml). A fase orgânica recolhida foi seca com sulfato de sódio anidro, concentrada em rotavapor e colocada na estufa de vácuo durante alguns dias.⁵³

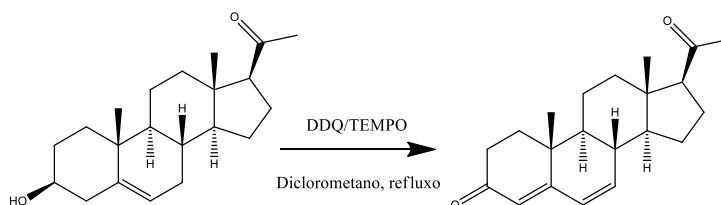


Figura 5: Reação de oxidação da pregnenolona, via DDQ/TEMPO. Substrato 1a; Produto 1b.

Caracterização do composto preña-4,6-dieno-3,20-diona (produto 1b; Figura 5)

Sólido amarelado. PM=316.48. Rendimento: 77,8%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz)⁵³ δ : 6.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

3.1.2.2. Adição nucleofílica ao esteroide, com recurso a catalisador e aquecimento convencional.

Em balão de fundo redondo de 50 ml foram dissolvidos 0,25 mmol do substrato esteroide e 0,30 mmol de indole em 3 ml de metanol. À solução estabilizada a 65°C foram adicionados 0,0125 mmol de triflato de bismuto. A reação decorreu em refluxo e foi controlada por TLC durante o tempo necessário à formação do produto. Após paragem da reação, a mistura reacional obtida foi filtrada a vácuo. O produto obtido foi dissolvido em 100 ml de diclorometano e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de ácido clorídrico 5% (25 ml), solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 x 25 ml) e água destilada (25 ml). A fase orgânica recolhida foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rotavapor. O produto obtido foi deixado a secar na estufa de vácuo, recuperando-se finalmente o produto sólido. O eluente usado na TLC foi uma mistura de acetato de etilo com éter de petróleo 40-60°C (1:1). As placas foram observadas sob luz ultravioleta (UV) de 254 nm e os cromatogramas revelados numa mistura de etanol e ácido sulfúrico (95:5).⁴⁹⁻⁵¹

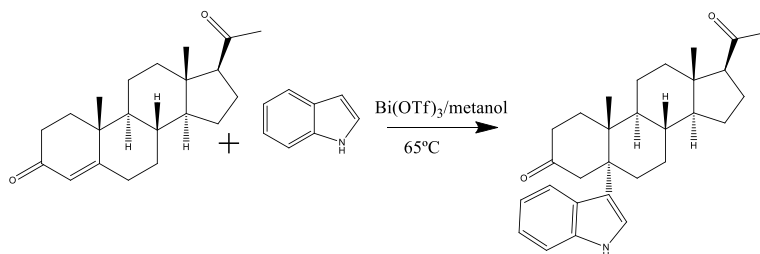


Figura 6: Reação de adição nucleofílica do indole à progesterona. Substrato 2a; Produto 2b.

Caraterização do composto 5 α -indoleprogesterona (produto 2b; Figura 6)

Sólido de cor branca. PM = 431,61. Rendimento: 56,8%. Tempo de reação: 1,5h. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz)⁵⁰ δ : 0,62 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 6,53 (s, 1H); 7,09 (t, 1H, $J=7,38$ Hz); 7,14 (t, 1H, $J=7,70$ Hz); 7,31 (d, 1H, $J=7,40$ Hz); 7,92 (d, 1H, $J=7,80$ Hz).

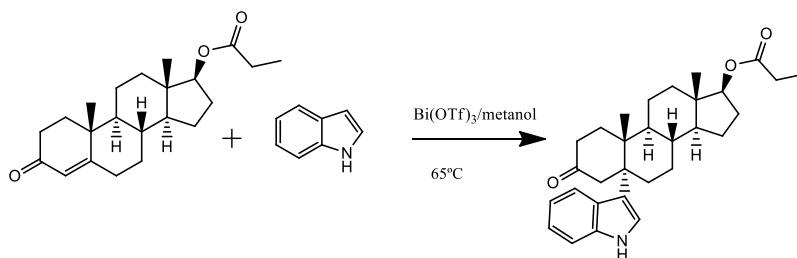


Figura 7: Reação de adição nucleofílica do indole ao propionato de testosterona. Substrato 3a; Produto 3b.

Caraterização do composto propionato de 5 α -indoletestosterona (produto 3b; Figura 7)

Sólido de cor branca. PM= 431,64. Rendimento: 66,93%. Tempo de reação: 1,5h. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz)⁵² δ : 0,85 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,15 (q, $J=7,6$, 2H), 2,33 (t, $J=7,6$, 3H), 4,65 (t, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 9,02 (br s, NH).

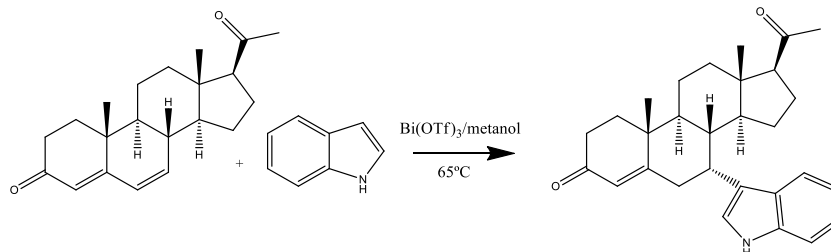


Figura 8: Reação (provável) da adição nucleofílica do indole ao pregnano-4,6-dieno-3,20-diona. Substrato 1b; Produto 1c.

A reação de adição do indole ao pregnano-4,6-dieno-3,20-diona foi monitorizada por TLC, mas não se observou a formação de nenhum produto ao longo do tempo.

3.2. Avaliação biológica *in vitro*

Nesta fase do estudo, foram avaliados os compostos 2b e 3b, assim como os seus precursores, isto é, a progesterona e o propionato de testosterona. A avaliação biológica dos mesmos pode ser dividida em dois momentos principais: os ensaios para avaliação *in vitro* da citotoxicidade em duas linhas tumorais e os ensaios em linha celular com sobreexpressão da P-gp, incluindo o ensaio *in vitro* de citotoxicidade e o ensaio de acumulação intracelular da rodamina 123, método indireto para determinar a capacidade de inibição da P-gp.

3.2.1. Avaliação *in vitro* da citotoxicidade

3.2.1.1. Linhas celulares e condições de cultura

A linha celular humana *Prostate Cancer*, 3 (PC-3), obtida de metastização óssea de um adenocarcinoma prostático de grau IV, foi adquirida à American Type Culture Collection (ATCC). É não hormono-dependente, exibindo baixa atividade da enzima 5 α -testosterona redutase, o que reduz a probabilidade de interferência com os compostos em estudo, e possui um elevado potencial metastásico. As células, usadas nas passagens 37-38, foram cultivadas em meio *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI 1640) suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino (FBS) e 1% da mistura de antibióticos com 10000 unidades/ml penicilina G e 100 mg/ml estreptomicina (*sp*).

A linha celular humana *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7), obtida da efusão pleural de adenocarcinoma da mama hormono-dependente foi também adquirida à ATCC. As células,

usadas nas passagens 29-30, foram cultivadas em meio *Dulbecco's Modified Eagle's Medium-High glucose* (DMEM) suplementado com 10% (v/v) de FBS e 1% de mistura de antibióticos/antimicótico com 10000 unidades/ml de penicilina, 10 mg/ml de estreptomicina e 25 µg/ml de anfotericina B (ab).

A linha celular *Madin-Darby canine kidney* (MDCK) tipo II transfectada com o gene humano MDR1 humano codificante da P-gp (MDCK-MDR1) corresponde a células caninas obtidas do túbulo distal renal e foi adquirida ao *Netherlands Cancer Institute* (Amsterdão, Holanda) e a sua utilização resultou de uma colaboração com a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. As células, usadas nas passagens 20-21, foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% (v/v) de FBS e 1% de mistura de antibióticos sp.

As células foram mantidas em frascos de cultura com área de crescimento de 75 cm² a 37°C em estufa com atmosfera humidificada de 5% de dióxido de carbono. O meio foi renovado a cada 2-3 dias, até se alcançar uma confluência de cerca de 85%, no caso das células PC3 e MCF-7, e de 90-95% no caso das células MDCK-MDR1. Antes da incubação dos compostos, as células viáveis foram contadas por meio de uma câmara de Neubauer, usando o reagente *trypan-blue* e diluídas convenientemente em meio de cultura completo.

Os meios de cultura, o FBS, as soluções de antibióticos e o verapamilo, usado como composto de referência, foram adquiridos à *Sigma-Aldrich*.

3.2.1.2. Preparação das soluções de compostos

Todos os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma Aldrich, Inc. St. Louis, USA) às concentrações de 10 mM e 5 mM e conservados a 4°C. A partir destas soluções-mãe, foram preparadas as soluções com as concentrações em estudo, em meio de cultura completo, antes da sua incubação em cada ensaio. A concentração máxima de DMSO usada nos ensaios foi de 1%, que estudos anteriores demonstraram não ter efeitos relevantes sobre a proliferação celular (dados não apresentados).

Para os ensaios sobre as linhas celulares PC-3 e MCF-7 foram incubados os compostos 2a, 2b, 3a e 3b, nas concentrações 0,01 µM, 0,1 µM, 1,0 µM, 10 µM, 50 µM e 100 µM, de forma a construir curvas de dose-resposta e determinar o IC₅₀. Para os ensaios na linha celular MDCK-MDR1 foram preparadas soluções de 10 µM e 50 µM para os compostos 1a, 2a, 2b e verapamilo, de forma a realizar-se um *screening* para avaliar a possibilidade de realizar o estudo de acumulação intracelular de rodamina 123 nessas células.

3.2.1.3. Ensaio MTT

A citotoxicidade *in vitro* foi avaliada pelo método de MTT (Sigma-Aldrich, Inc. St. Louis, USA). Após se alcançar a confluência celular adequada, as células foram semeadas em placas de 96 poços (Nunc, Apogent, Dinamarca), colocando-se um volume de 200 µl de suspensão celular a uma densidade inicial de 2 x 10⁴ células/ml em cada poço, deixando-se de seguida as células

aderir e crescer durante 48 horas, para as PC-3 e MCF-7, e 4 dias, para as MDCK-MDR1. O seu meio foi então substituído pelas várias soluções dos compostos em estudo e incubou-se durante cerca de 48 horas, para as células PC-3 e MCF-7, e 4 horas, para as células MDCK-MDR1. Cada composto foi testado em quadruplicado e com repetições independentes e os poços com células não tratadas (apenas meio com DMSO 1%) foram usados como controlo negativo. Após o tempo de incubação, o meio foi aspirado, as células foram lavadas com 100 µl de PBS (pH 7,4; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, KH₂PO₄ 1,8 mM em água desionizada) e 100 µl de solução de MTT (5 mg/ml), preparada em meio incompleto, foi adicionado a cada poço, incubando-se durante 4 horas a 37°C. O meio de MTT foi então removido e os cristais de formazano formados foram dissolvidos em 200 µl/poço de DMSO, a temperatura ambiente. A absorvância foi lida a 570 nm, usando o leitor espectralométrico de microplacas Bio-rad xMark®. Os resultados foram apresentados como a percentagem da viabilidade celular relativamente à do controlo não tratado, através da seguinte fórmula: $[(A_T - A_B) / (A_C - A_B)] \times 100$, sendo A_T a absorvância do poço com composto, A_C a absorvância do controlo e A_B a absorvância do branco. A comparação entre os grupos foi analisada pelo teste *t de Student*, para identificar diferenças significativas entre as médias; as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para um valor de $p < 0,05$. Os valores de IC₅₀, definido como a concentração de composto que inibe 50% do crescimento celular, foram determinados recorrendo ao *software* GraphPad Prism5, mediante cálculos de ajuste sigmóide.

3.2.2. Ensaio de acumulação intracelular da rodamina 123

As células MDCK-MDR1 foram semeadas em placa de 96 poços a uma densidade inicial de $1,3 \times 10^4$ células/ml e cultivadas durante 4 dias. À confluência de 90-95%, o meio foi removido, as células foram lavadas com 200 µl de PBS e os compostos 2a, 3a, 3b e verapamilo, nas concentrações de 10 µM e 50 µM preparados em meio incompleto, foram adicionados, seguindo-se uma incubação durante cerca de 30 minutos em estufa a 37°C. Após esse período, foi adicionada a solução de rodamina 123 a uma concentração de 5 µM em DMSO, preparada a partir de uma solução inicial de 5 mM em DMSO (por sua vez também preparada de uma solução *stock* de 20 mM), e incubou-se durante 2 horas. A acumulação de rodamina 123 nas células foi então parada através de duas lavagens com PBS frio e as células foram lisadas com 100 µl de solução aquosa de Triton X-100 0,1% a temperatura ambiente. A fluorescência dos lisados foi medida através de espectralfluorímetro Spectramax Gemini XS, com um comprimento de onda de excitação de 485 nm e um comprimento de emissão de 538 nm. As concentrações de rodamina 123 foram então determinadas pelo uso de uma reta de calibração previamente preparada com padrões de rodamina 123 (7 padrões de calibração preparados em Triton X-100_1%, com as seguintes concentrações: 0,025 µg/ml, 0,1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml, 2,5 µg/ml e 5 µg/ml) e comparadas com os controlos negativo (células não expostas aos compostos) e positivo (verapamilo).

3.3. Avaliação *in silico*

Para realizar o *docking* dos compostos, as coordenadas do cristal da P-gp (PDB ID 3G60) foram retiradas do *site Protein Data Bank*. Através do *software UCSF Chimera 1.11.2*, a molécula do ligando co-cristalizado (PDB ID 0JZ) foi removida, bem como as moléculas de água. Recorrendo ao *software AutodockTools v. 1.5.6.*, a proteína foi preparada (adição de hidrogénios e cargas parciais de Geigster, *merging* dos hidrogénios não polares e atribuição de átomos) e o seu mapa tridimensional foi convertido ao formato PDBQT, usado no *docking* molecular.

Os ligandos a testar (compostos 1a, 1b, 2a e 2b) foram estruturados bidimensionalmente no *Chemdraw v. 12.0*, efetuando-se minimização da energia e otimização da geometria através do *software Chem3D v. 12.0*, e foram convertidos também ao formato PDBQT com o *AutodockTools*.

O *docking* molecular foi realizado com o *software AutoDock4*. Tratando-se de um *docking* cego a toda a proteína, foi definida uma *grid* de 126 pontos em cada dimensão, com um espaçamento de 0,375 Å; foram selecionadas 250 leituras e 2,5 milhões de avaliações em cada ciclo, com algoritmo *Lamarckian*. Os resultados foram analisados através do *Chimera v. 1.11.2*, nomeadamente as interações possíveis entre a proteína e os ligandos, e as energias de cada conformação foram obtidas pelo *AutodockTools 1.5.6*. A validação do método foi feita com o *docking* da doxorubicina.

4. Discussão de resultados

4.1. Síntese química

No presente trabalho, foram realizadas reações de adição de Michael do nucleófilo indole a compostos esteroides, nomeadamente a progesterona, o propionato de testosterona e o pregnano-4,6-dieno-3,20-diona. Este tipo de reações foi descrito por Tabatabaieian *et al.*, observando-se uma elevada diastereosseletividade com o uso do catalisador cloreto de ruténio; no entanto, este catalisador é muito tóxico, pelo que foi sugerida a sua substituição por outros mais seguros, nomeadamente o triflato de bismuto, que permite processos mais limpos, mais rápidos e com maior rendimento.^{49,50} Além disso, o uso de triflato de bismuto neste trabalho mostrou-se uma boa abordagem pois é um ácido de Lewis que favorece a adição conjugada do indole (preferencialmente na sua posição 3) de enonas, como é o caso dos esteroides usados neste trabalho, originando os aductos de Michael.⁵¹ As reações de adição à progesterona e ao propionato de testosterona decorreram de acordo com o esperado, com a obtenção dos produtos desejados confirmados por TLC, com base nos respetivos fatores de retenção dos substratos e dos produtos e ¹H-RMN com rendimentos moderados (56,8% e 66,93%, respetivamente), determinados após purificação e secagem.

Por outro lado, a tentativa de adição do indole à preña-4,6-dieno-3,20-diona não foi bem-sucedida: a reação, acompanhada por TLC, não demonstrou qualquer consumo de substrato. De forma a obter o produto desejado, poderão ser testadas outras condições reacionais, nomeadamente modificando o solvente ou o catalisador usado; bem como tentar a introdução de um nucleófilo mais forte.

O composto preña-4,6-dieno-3,20-diona foi sintetizado a partir da pregnenolona, o esteroide 3 β -hidroxi-5-eno correspondente. A oxidação é levada a cabo graças ao uso dos compostos TEMPO, um radical nitróxido com um eletrão desemparelhado e deslocalizado entre os átomos de azoto e oxigénio, e DDQ, um conhecido agente oxidante. De fato, Zhang *et al.* descreveu que, em condições suaves, este sistema permite a obtenção de forma seletiva de $\Delta^{4,6}$ -dienos, sem formação de $\Delta^{1,4}$ -dienos.⁵³ O TEMPO consiste num catalisador que, pela deslocalização do seu eletrão, recebe temporariamente o hidrogénio do álcool, levando à formação da cetona desejada e do produto secundário TEMPO-H. A porção *p*-quinona do DDQ permite a reconversão do TEMPO e a formação das duplas conjugadas nas posições nas posições Δ^4 e Δ^6 , por reorganização eletrónica.^{54,55} A principal desvantagem deste processo está relacionada com dificuldades de purificação, já que o produto secundário DDQH formado é de difícil remoção.

Este problema pode ser ultrapassado com a regeneração do DDQH - em vez da sua remoção - com o uso de um co-oxidante, como os agentes oxidantes inorgânicos FeCl₃ e Mn(OAc)₃.⁵⁵ O tempo de reação foi superior ao que foi documentado por Zhang *et al.*, mas o rendimento foi semelhante (70,2%)⁵³; após purificação, a caracterização por RMN ¹H coincidiu com o que estava descrito.

Foi também realizada uma tentativa de adição do pirrole à progesterona; no entanto, o produto obtido não demonstrou um aspeto semelhante aos esteroides sintetizados anteriormente, consistindo numa massa negra, sem se observar uma mancha característica na TLC. Este produto poderá ter sido formado devido à possibilidade de polimerização do pirrole catalisada pelo ácido de Lewis.⁵⁶

Tabela 1: Resumo das reações efetuadas

Substrato	Nucleófilo	Catalisador	Solvente	Tempo	Rendimento
Progesterona	Indole	Triflato de bismuto	Metanol	1,5 h	56,8%
Propionato de testosterona	Indole	Triflato de bismuto	Metanol	1,5 h	66,93%
Pregnenolona	-	TEMPO/DDQ	Diclorometano	72 h	77,77%
Pregna-4,6-dieno-3,20-diona	Indole	Triflato de bismuto	Metanol	8 h	-

4.2. Avaliação biológica

Antes de realizar a avaliação dos compostos de interesse quanto à sua capacidade para inibir a P-gp, procedeu-se à determinação da sua citotoxicidade. Por um lado, pretendia-se verificar se as concentrações usadas não interferiam significativamente com a viabilidade celular das células MDCK-MDR1 e, portanto, se os resultados obtidos no ensaio de inibição da P-gp se relacionam efetivamente com a interação com a proteína. Por outro lado, também era importante avaliar se havia estímulo de proliferação de células MCF-7, hormono-dependentes, e também averiguar o potencial interesse antitumoral destes compostos. Para isso, após exposição aos compostos, foi realizado o ensaio colorimétrico do MTT, a partir do qual se determina a viabilidade celular de acordo com a capacidade da célula para efetuar a redução do MTT, um composto tetrazole de cor amarela, a cristais insolúveis de formazano, de cor púrpura, através de enzimas mitocondriais. Os cristais obtidos são dissolvidos em DMSO e a sua absorvância lida em espectrofotómetro UV-visível. Deste modo, quanto maior for a absorvância, maior a capacidade metabólica da célula e, portanto, maior a sua viabilidade e menos tóxico é o composto; caso a viabilidade celular seja superior à do controlo negativo, tal pode significar que o composto promove, na realidade, a proliferação das células. A escolha das linhas celulares tumorais PC-3 e MCF-7, sem expressão (pelo menos, relevante) da P-gp, por um lado, baseia-se na importância de verificar a influência da atividade hormonal dos compostos, já que, como referido acima, a linha celular MCF-7 é hormono-dependente. Por outro lado, com estas linhas tumorais também se pretende avaliar o potencial interesse antitumoral dos compostos em estudo. Os resultados obtidos encontram-se representados nos gráficos da Figura 9 e da Figura 10, sendo o composto 5-Fluorouracilo (5-FU) usado como composto de comparação. Os dados estão expressos em percentagem de viabilidade celular em relação ao controlo negativo, associados aos respetivos desvios-padrão, representados pelas barras de erro; $p < 0,05$ considerou-se significativo (*).

De forma geral, os compostos avaliados apresentam uma citotoxicidade dose-dependente nas duas linhas celulares, com a viabilidade celular a diminuir com o aumento da concentração dos compostos. No entanto, em ambas as linhas celulares, com baixas concentrações da progesterona parece haver um ligeiro estímulo da proliferação celular, situação que também se observa com o propionato de testosterona e seu derivado indole nas células PC-3. A presença do anel indole genericamente parece reduzir o estímulo da proliferação celular, em baixas concentrações, que se observou com os precursores. Além disso, nas células PC-3 esta modificação não pareceu alterar significativamente os IC_{50} calculados, ao contrário do que se observou nas células MCF-7 (Tabela 2), em que o derivado indole da progesterona tem IC_{50} inferior ao da progesterona, ao contrário do derivado indole do propionato de testosterona. É de notar ainda a baixa potência de ação do 5-FU nas células PC-3 e o baixo valor de IC_{50} do derivado indole da progesterona, pelo que se pode considerar este composto interessante para estudos posteriores para desenvolvimento de compostos com interesse antitumoral.

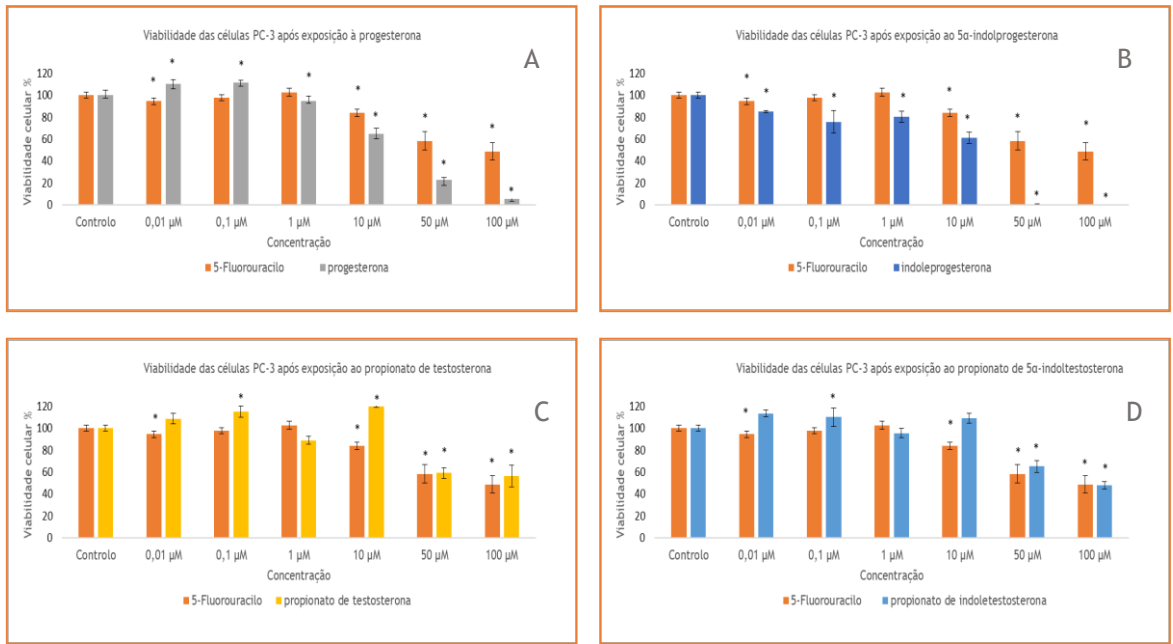


Figura 9: Viabilidade das células PC-3 após exposição aos compostos. (A) progesterona, (B) 5α-indoleprogesterona, (C) propionato de testosterona e (D) propionato de 5α-indoletestosterona. * $p < 0,05$ versus controlo negativo (teste t -).

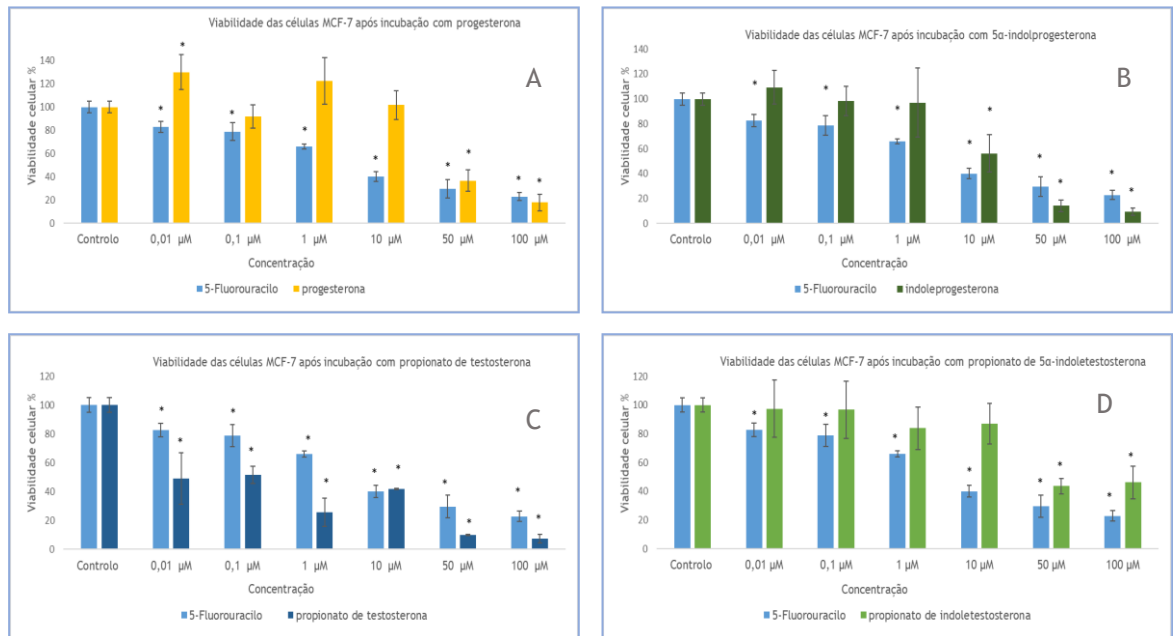


Figura 10: Viabilidade das células MCF-7 após exposição aos compostos (A) progesterona, (B) 5α-indoleprogesterona, (C) propionato de testosterona e (D) propionato de 5α-indoletestosterona. * $p < 0,05$ versus controlo negativo (teste t -student).

Tabela 2: Valores de IC₅₀ determinados com base nos resultados dos ensaios MTT

Composto	IC ₅₀ (µM)	
	PC-3	MCF-7
5-fluorouracilo	83,73	10,98
progesterona	16,63	28,04
5α-indoleprogesterona	16,51	11,04
propionato de testosterona	86,74	28,26
propionato de 5α-indoletestosterona	80,09	65,49

O ensaio foi também realizado nas células MDCK-MDR1 que sobreexpressam a P-gp. Neste caso, no entanto, o composto 5α-indoleprogesterona não foi estudado, porque no momento da realização deste ensaio ainda não tinha sido obtido de forma satisfatória. Por outro lado, o verapamilo foi incluído no estudo porque foi o inibidor da P-gp usado como referência para determinar a inibição. Os compostos foram testados nas concentrações de 10 µM e 50 µM, correspondentes a um *screening* inicial. Os resultados encontram-se representados no gráfico da Figura 11.

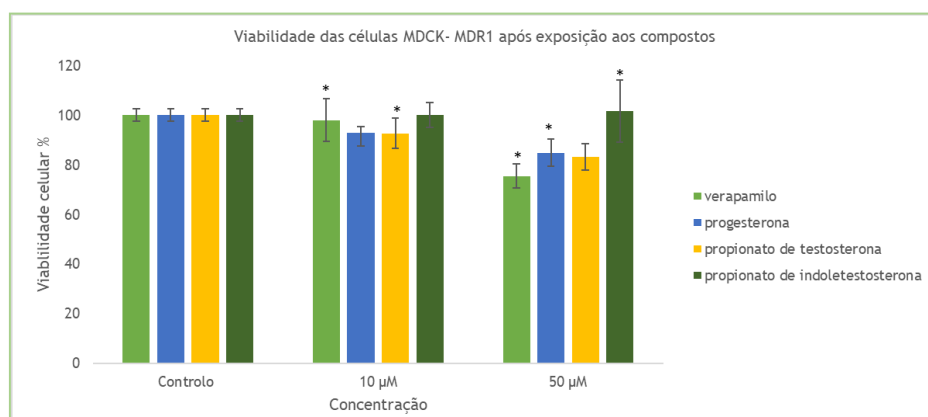


Figura 11: Viabilidade das células MDCK-MDR1 após exposição aos compostos. * $p < 0,05$ versus controlo negativo (teste *t-student*).

Pela observação do gráfico, é possível verificar que os compostos estudados apresentam baixa citotoxicidade nas condições estudadas. Estes valores correspondem a um período de incubação curto, de apenas 4 horas, que não permitem a extrapolação de conclusões para tempos superiores; no entanto, para o presente trabalho foi suficiente, porque permitiu garantir a viabilidade das células durante o tempo em que decorreu o ensaio de acumulação de rodamina 123.

A rodamina 123 é um substrato de referência da P-gp, ou seja, é transportada. Na presença de um inibidor da proteína, o seu transporte deixa de ser efetuado e a sua concentração intracelular aumenta. Deste modo, a quantificação da acumulação intracelular da rodamina

123 pode ser usada para determinar a potência de inibição de um composto. Os resultados deste ensaio encontram-se representados no gráfico da **Erro! A origem da referência não foi encontrada.**

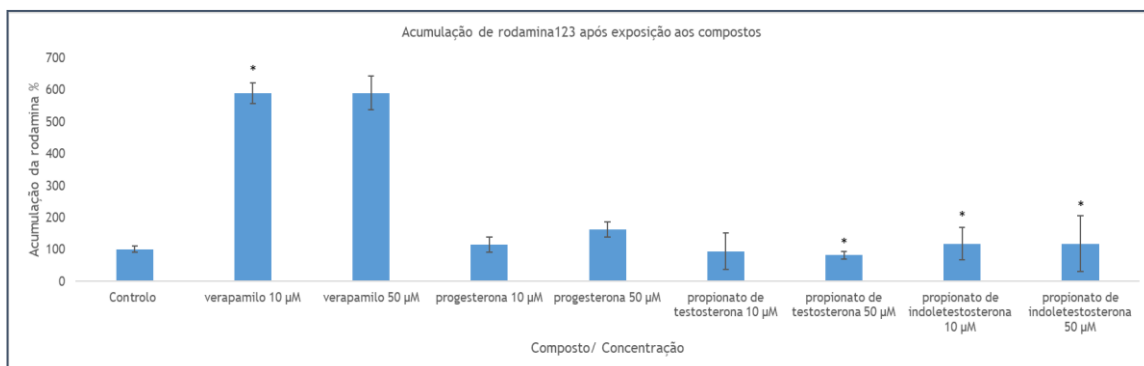


Figura 12: Acumulação intracelular da rodamina 123, após exposição aos compostos. Uma acumulação de 100% está associada à ausência de inibição. * $p < 0,05$ versus controlo negativo (teste t-student).

A partir do gráfico, verifica-se um aumento da concentração intracelular da rodamina 123 cerca de 6 vezes superior ao controlo após exposição das células com o verapamilo. Este resultado está de acordo com o previsto, sendo o verapamilo identificado como um potente inibidor da P-gp.^{5,57} Por outro lado, para os restantes compostos, não se verifica uma diferença significativa na concentração intracelular da rodamina 123, o que sugere que os mesmos não apresentam capacidade de modular a capacidade de transporte da proteína.

Os compostos avaliados foram escolhidos com base em três premissas principais: a identificação da progesterona como inibidor moderado da P-gp^{38,58}; o propionato de testosterona apresenta uma cadeia lateral em C17 mais hidrofóbica que a progesterona, o que está descrito como característica potenciadora da capacidade inibitória; os derivados indole têm sido alvo de um grande interesse devido à atividade biológica diversa que demonstram, nomeadamente na inibição da P-gp.^{59,60} Neste sentido, os resultados obtidos não se encontram em concordância com o que era expectável. No entanto, a partir deles poderiam ser delineadas outras modificações, nomeadamente no que se refere à posição do indole ligado ao esteroide. Por um lado, poderia equacionar-se a síntese do derivado 5 β em vez do 5 α , já que investigações acerca dos efeitos inibitórios de derivados da progesterona e seus metabolitos revelaram que o composto 5 β -desidroprogesterona é quase tão ativo como o seu precursor, o que não se verifica com o derivado 5 α .⁶¹ Por outro lado, a introdução da porção indole no carbono da posição 7, estando provado que a substituição nesta posição aumenta a capacidade inibitória da P-gp, assim como nas posições C17 e C21.³⁸ O uso de derivados substituídos na posição 7 estava previsto ser realizado no decorrer deste trabalho; no entanto, a sua síntese encontra-se dependente da modificação das condições reacionais para introdução de nucleófilos na molécula preña-4,6-dieno-3,20-diona, relatada na seção anterior.

Além disso, podemos considerar a variabilidade introduzida pela escolha da linha celular: torna-se tentador comparar a atividade biológica de vários compostos de forma simplista; no entanto, as várias linhas celulares que podem ser usadas nos ensaios de avaliação *in vitro* estão sujeitas a pressões diferentes e possuem características genotípicas e fenotípicas próprias, nomeadamente o conteúdo membranar de colesterol, a isoforma da P-gp e de outras proteínas expressas e a quantidade expressa, que podem originar respostas diferentes aos vários compostos. Em forma de exemplo, Tang *et al.* realizou uma série de ensaios para estabelecer as semelhanças e diferenças entre as células MDCK-MDR1 e Caco-2, estas últimas são células tumorais de mucosa intestinal humana e onde ocorre também (sobre)expressão de P-gp. Os resultados obtidos sugerem que, ainda que as células MDCK-MDR1 sejam um bom modelo, podem apresentar diferenças que afetam as constantes cinéticas e a afinidade dos compostos à glicoproteína, assim como diferenças nos coeficientes de partição dos mesmos.⁶² Por outro lado, encontra-se também descrito que o mesmo composto pode apresentar comportamentos diferentes de acordo com as condições usadas nos ensaios: por exemplo, o inibidor tariquidar apresenta-se como inibidor da atividade ATPase da glicoproteína de rato *mdr1*, ainda que seja um ativador da glicoproteína humana.¹⁷ Mais concretamente sobre os esteroides, Peng *et al.* estudou as influências dos polimorfismos sobre o seu comportamento, comprovando que o impacto é específico do composto usado, mas é significativo para o seu transporte, distribuição e concentração.¹⁰ Deste modo, a extrapolação de conclusões a partir de um pequeno conjunto de ensaios é uma abordagem arriscada.

4.3. Avaliação *in silico*

Através do *software* Chimera, foram observadas as interações mais prováveis entre os compostos de interesse e a glicoproteína alvo, a P-gp, na sua região transmembranar. Antes de a técnica ser aplicada aos compostos de interesse, o procedimento foi validado pelo *docking* da doxorubicina, nomeadamente o número de conformações dentro do sítio ativo e a identificação dos resíduos que interagem (resultados não apresentados).

Os quatro compostos estudados apresentam padrões de ligação semelhantes, interagindo maioritariamente através de ligações hidrofóbicas pelos anéis do esqueleto esteroide - a porção indole, quando presente, também interage essencialmente através de pontes hidrofóbicas, ainda que de forma menos significativa. As ligações por ponte de hidrogénio ocorrem essencialmente com o oxigénio da função 3-ceto, que se encontra estericamente mais desprotegida que a função polar em C17. Os resíduos que foram identificados como essenciais para a ligação são os aminoácidos treonina³²⁹, fenilalanina³³² e isoleucina³⁰², com os últimos dois responsáveis por pontes de hidrogénio na maioria das conformações.

O padrão de ligação semelhante para os compostos sugere que as alterações estruturais, nomeadamente a introdução do indole, não influenciarão significativamente na ligação à glicoproteína, o que poderá sugerir a identificação de um local de ligação comum para a família dos esteroides.

Apesar de ter sido reconhecido um local de ligação aos esteroides no NBD, junto ao local de ligação ao ATP, os investigadores não recusaram a possibilidade de existir um local de ligação no TMD, razão pela qual é importante realizar simulações de interação nesta zona da glicoproteína, com um maior número de compostos.⁴⁷

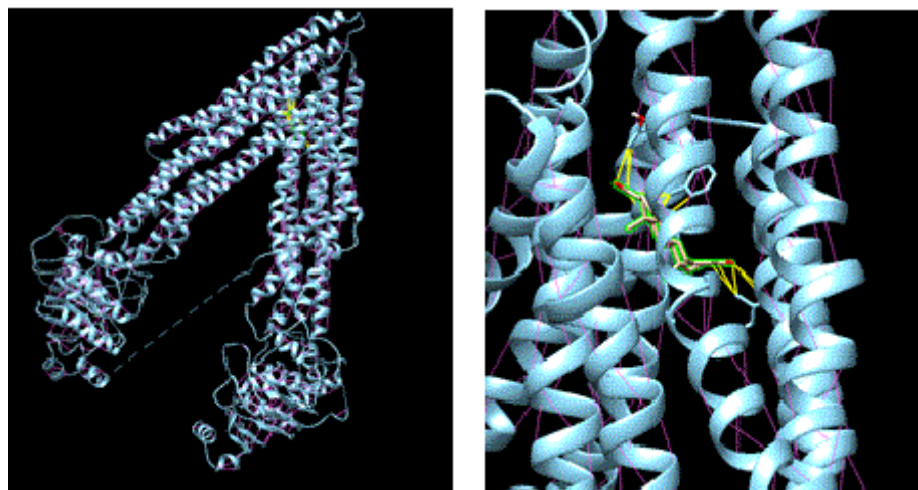


Figura 13: Interação entre a progesterona e o TMD da P-gp. À esquerda, uma visualização geral. À direita, uma visualização mais aproximada, que permite observar a interação entre a progesterona e os aminoácidos treonina329, fenilalanina332 e isoleucina302. As linhas a rosa representam as pontes de hidrogénio. Imagens retiradas do software AutodockTools.

Tabela 3: Energias de ligação máxima e mínima de cada composto à P-gp.

Composto	Energia máxima(Kcal/mol)	Energia mínima (Kcal/mol)
Progesterona	-6,68	-9,26
5 α -indoleprogesterona	-7,56	-10,01
Propionato de testosterona	-6,17	-9,36
Propionato de 5 α -indoletestosterona	-7,02	-9,89

5. Conclusões

A inibição da P-gp é uma das abordagens mais utilizadas para reverter a MDR. No entanto, devido às complexas interações que podem existir entre a P-gp e os compostos, à falta de reconhecimento de um farmacóforo comum responsável pela ligação à molécula, à possibilidade de indução da expressão da glicoproteína por alguns fármacos ou condições, e à existência de um elevado polimorfismo, torna-se muito difícil prever que compostos poderão ser inibidores realmente eficazes. Assim, torna-se essencial a avaliação do comportamento dos compostos através da integração dos resultados de diferentes tipos de ensaios de pequena escala, nomeadamente ensaios *in silico* e ensaio *in vitro*, numa fase inicial, para concluir acerca da viabilidade de prosseguir o seu desenvolvimento para estudos mais complexos.

Os compostos avaliados neste estudo apresentam um perfil citotóxico admissível. Por outro lado, não serão bons candidatos enquanto inibidores da P-gp, visto que não demonstraram resultados vantajosos na acumulação do substrato comparativamente ao controlo. No entanto, poderão ser usados como pontos de comparação no estudo de outros compostos potencialmente interessantes, assim como as técnicas usadas adaptadas para outros estudos.

6. Referências

1. Juliano, R. L. & Ling, V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *BBA - Biomembr.* 455, 152-162 (1976).
2. Nielsen, D. & Skovsgaard, T. P-glycoprotein as multidrug transporter: a critical review of current multidrug resistant cell lines.
3. Ambudkar, S. V, Kimchi-Sarfaty, C., Sauna, Z. E. & Gottesman, M. M. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 22, 7468-7485 (2003).
4. Szakacs, G. *et al.* Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 219-234 (2006).
5. Gottesman, M. M., Fojo, T. & Bates, S. E. Multidrug Resistance in Cancer: Role of Atp-Dependent Transporters. *Nat. Rev. Cancer* 2, 48-58 (2002).
6. Thews, O., Gassner, B., Kelleher, D. K., Schwerdt, G. & Gekle, M. Impact of extracellular acidity on the activity of P-glycoprotein and the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Neoplasia* 8, 143-52 (2006).
7. Tellingena, O. Van, Buckle, T., Jonker, J. W., Valk, M. A. Van Der & Beijnen, J. H. P-glycoprotein and Mrp1 collectively protect the bone marrow from vincristine-induced toxicity in vivo. 1776-1782 (2003).
8. Y. Li, H. Yuan, K. Yang, W. Xu, W. Tang, X. L. The Structure and Functions of P-Glycoprotein. 40, 16-82 (1952).
9. Bodor, M., Kelly, E. J. & Ho, R. J. Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J.* 7, E1-5 (2005).
10. Peng, R., Zhang, H., Zhang, Y. & Wei, D.-Y. Impacts of *ABCB1* (G1199A) polymorphism on resistance, uptake, and efflux to steroid drugs. *Xenobiotica* 46, 948-952 (2016).
11. Orłowski, S., Mir, L. M., Belehradek, J. & Garrigos, M. Effects of steroids and verapamil on P-glycoprotein ATPase activity: progesterone, desoxycorticosterone, corticosterone and verapamil are mutually non-exclusive modulators. *Biochem. J.* 317, 515-522 (1996).
12. Aller, S. G. *et al.* Structures of P-glycoproteins reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science* (80-.). 323, 1718-1722 (2009).
13. Gottesman, M. M. & Ling, V. The molecular basis of multidrug resistance in cancer: The early years of P-glycoprotein research. *FEBS Lett.* 580, 998-1009 (2006).
14. Y. Li, H. Yuan, K. Yang, W. Xu, W. T. and X. L. The Structure and Functions of P-Glycoprotein. *J. Exp. Bot.* 40, 1-11 (1989).
15. Wessler, J. D., Grip, L. T., Mendell, J. & Giugliano, R. P. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 2495-2502 (2013).
16. Esser, L. *et al.* Structures of the Multidrug Transporter P-glycoprotein Reveal Asymmetric ATP Binding and the Mechanism of Polyspecificity. *J Biol Chem* jbc.M116.755884 (2016).
17. Loo, T. W., Bartlett, M. C., Detty, M. R. & Clarke, D. M. The ATPase activity of the P-

- glycoprotein drug pump is highly activated when the N-terminal and central regions of the nucleotide-binding domains are linked closely together. *J. Biol. Chem.* 287, 26806-26816 (2012).
18. Loo, T. W. & Clarke, D. M. Identification of the distance between the homologous halves of P-glycoprotein that triggers the high/low ATPase activity switch. *J. Biol. Chem.* 289, 8484-8492 (2014).
 19. Senior, A. E., Al-Shawi, M. K. & Urbatsch, I. L. The catalytic cycle of P-glycoprotein. *FEBS Lett.* 377, 285-289 (1995).
 20. Seelig, A. A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur. J. Biochem.* 251, 252-261 (1998).
 21. Drori, S., Eytan, G. D. & Assaraf, Y. G. Potentiation of anticancer drug cytotoxicity by multidrug resistance chemosensitizers involves alterations in membrane fluidity leading to increased membrane permeability. *Eur. J. Biochem.* 1029, 1020-1029 (1995).
 22. Hamada, H., Hagiwara, K. I., Nakajima, T. & Tsuruo, T. Phosphorylation of the M(r) 170,000 to 180,000 glycoprotein specific to multidrug-resistant tumor cells: Effects of verapamil, trifluoperazine, and phorbol esters. *Cancer Res.* 47, 2860-2865 (1987).
 23. Palmeira, A., Sousa, E., Vasconcelos, M. H. & Pinto, M. Three Decades of P-gp Inhibitors: Skimming Through Several Generations and Scaffolds. *Curr Med Chem* 19, 1946-2025 (2012).
 24. Silva, R. *et al.* Modulation of P-glycoprotein efflux pump: Induction and activation as a therapeutic strategy. *Pharmacol. Ther.* 149, 1-123 (2015).
 25. Pleban, K. & Ecker, G. F. Inhibitors of p-glycoprotein--lead identification and optimisation. *Mini Rev. Med. Chem.* 5, 153-163 (2005).
 26. Gruol, D. J., Bernd, J., Phippard, a E., Ojima, I. & Bernacki, R. J. The use of a novel taxane-based P-glycoprotein inhibitor to identify mutations that alter the interaction of the protein with paclitaxel. *Mol. Pharmacol.* 60, 104-13 (2001).
 27. Sauna, Z. E., Andrus, M. B., Turner, T. M. & Ambudkar, S. V. Biochemical Basis of Polyvalency as a Strategy for Enhancing the Efficacy of P-Glycoprotein (ABCB1) Modulators: Stipiamide Homodimers Separated with Defined-Length Spacers Reverse Drug Efflux with Greater Efficacy. *Biochemistry* 43, 2262-2271 (2004).
 28. Pérez-Tomás, R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr. Med. Chem.* 13, 1859-76 (2006).
 29. Chen, L., Li, Y., Yu, H., Zhang, L. & Hou, T. Computational models for predicting substrates or inhibitors of P-glycoprotein. *Drug Discov. Today* 17, 343-51 (2012).
 30. Eckford, P. D. W. & Sharom, F. J. Interaction of the P-glycoprotein multidrug efflux pump with cholesterol: Effects on ATPase activity, drug binding and transport. *Biochemistry* 47, 13686-13698 (2008).
 31. Kim, I. W., Booth-Genthe, C. & Ambudkar, S. V. Relationship between drugs and functional activity of various mammalian P-glycoproteins (ABCB1). *Mini.Rev.Med*

- Chem.* 8, 193-200 (2008).
32. Arceci, R. J., Croop, J. M., Horwitz, S. B. & Housman, D. The gene encoding multidrug resistance is induced and expressed at high levels during pregnancy in the secretory epithelium of the uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85, 4350-4 (1988).
 33. Thompson, E. B. Membrane transporters of steroid hormones.
 34. Ueda, K. *et al.* Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J. Biol. Chem.* 267, 24248-24252 (1992).
 35. Leonessa, F. *et al.* C-7 analogues of progesterone as potent inhibitors of the P-glycoprotein efflux pump. *J. Med. Chem.* 45, 390-398 (2002).
 36. Zeinyeh, W. *et al.* Design, synthesis and evaluation of progesterone-adenine hybrids as bivalent inhibitors of P-glycoprotein-mediated multidrug efflux. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 20, 3165-3168 (2010).
 37. Zeinyeh, W. *et al.* Progesterone-adenine hybrids as bivalent inhibitors of P-glycoprotein-mediated multidrug efflux: Design, synthesis, characterization and biological evaluation. *Steroids* 77, 1177-1191 (2012).
 38. De Ravel, M. R. *et al.* Synthesis of new steroidal inhibitors of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and biological evaluation on K562/R7 erythroleukemia cells. *J. Med. Chem.* 58, 1832-1845 (2015).
 39. Aoki, S. *et al.* Agosterol A, a novel polyhydroxylated sterol acetate reversing multidrug resistance from a marine sponge of *Spongia* sp. *Tetrahedron Lett.* 39, 6303-6306 (1998).
 40. Aoki, S., Fudetani, R., Akiyama, S. & Kobayashi, M. Reversal of Multidrug Resistance in Human Carcinoma Cell Line by Agosterols, Marine Spongean Sterols. 55, 13965-13972 (1999).
 41. Tanaka, J. *et al.* New polyoxygenated steroids exhibiting reversal of multidrug resistance from the gorgonian *Isis hippuris*. *Tetrahedron* 58, 6259-6266 (2002).
 42. Bai, L. *et al.* Bioactive pregnanes from *Nerium oleander*. *J. Nat. Prod.* 70, 14-18 (2007).
 43. Nabekura, T., Yamaki, T., Ueno, K. & Kitagawa, S. Effects of plant sterols on human multidrug transporters ABCB1 and ABCC1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 369, 363-368 (2008).
 44. Xu, H.-B., Xu, L.-Z., Li, L., Fu, J. & Mao, X.-P. Reversion of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by guggulsterone in multidrug-resistant human cancer cell lines. *Eur. J. Pharmacol.* 694, 39-44 (2012).
 45. Hu, X. *et al.* Ergosterol reverses multidrug resistance in SGC7901 / Adr cells. *Pharmazie* 69, 396-400 (2014).
 46. Zeino, M. *et al.* Identification of new P-glycoprotein inhibitors derived from cardiotonic steroids. *Biochem. Pharmacol.* 93, 11-24 (2015).
 47. Dayan, G. *et al.* Binding of steroid modulators to recombinant cytosolic domain from mouse P-glycoprotein in close proximity to the ATP site. *Biochemistry* 36, 15208-15215

- (1997).
48. Mares-Sámano, S., Badhan, R. & Penny, J. Identification of putative steroid-binding sites in human ABCB1 and ABCG2. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 3601-3611 (2009).
 49. Tabatabaeian, K., Mamaghani, M., Mahmoodi, N. & Khorshidi, A. Diastereoselective Ruthenium-Catalyzed Michael Addition of Indoles to Hormone Steroids: An Efficient Route to New Indole Derivatives. *Synth. Commun.* 40, 1677-1684 (2010).
 50. Peixoto, M. A reação de Michael na preparação de esteróides potencialmente bioativos.
 51. Reddy, A. V. *et al.* Bismuth triflate catalyzed conjugate addition of indoles to α,β -enones. *Tetrahedron Lett.* 44, 6257-6260 (2003).
 52. Soares, P. S. Reações de adição conjugada em esteróides - aplicação à preparação de potenciais agentes quimioterápicos Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.
 53. Zhang, W., Pan, D., Wu, A. & Shen, L. Effective and mild method for converting 3 β -hydroxysteroids to 3-keto steroids via DDQ/TEMPO. *Steroids* 96, 16-20 (2015).
 54. Vogler, T. & Studer, A. Applications of TEMPO in synthesis. *Synthesis (Stuttg.)*. 1979-1993 (2008).
 55. Shen, Z. *et al.* 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone ((DDQ)/tert-butyl nitrite/oxygen: A versatile catalytic oxidation system. *Adv. Synth. Catal.* 353, 3031-3038 (2011).
 56. Efimov, O. N. Polypyrrole: a conducting polymer; its synthesis, properties and applications. *Russ. Chem. Rev.* 66, 443 (1997).
 57. Yang, C. P. H., DePinho, S. G., Greenberger, L. M., Arceci, R. J. & Horwitz, S. B. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *J. Biol. Chem.* 264, 782-788 (1989).
 58. Barnes, K. M., Dickstein, B., Cutler, G. B., Fojo, T. & Bates, S. E. Steroid transport, accumulation, and antagonism of P-glycoprotein in multidrug-resistant cells. *Biochemistry* 35, 4820-4827 (1996).
 59. Raub, T. J. P-Glycoprotein Recognition of Substrates and Circumvention through Rational Drug Design. 3, 3-25 (2006).
 60. Abdallah, H. M., Al-Abd, A. M., El-Dine, R. S. & El-Halawany, A. M. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *J. Adv. Res.* 6, 45-62 (2015).
 61. Ichikawa-Haraguchi, M. *et al.* Progesterone and its metabolites: the potent inhibitors of the transporting activity of P-glycoprotein in the adrenal gland. *BBA - Gen. Subj.* 1158, 201-208 (1993).
 62. Tang, F., Horie, K. & Borchardt, R. T. Are MDCK cells transfected with the human MDR1 gene a good model of the human intestinal mucosa? *Pharm. Res.* 19, 765-772 (2002).

Anexos

Capítulo 1

Anexo 1.1. Margens de comercialização dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados e dos medicamentos sujeitos a receita médica, comparticipados ou não.

PVA (€)	PIC (€)	Margem (%)	Valor Fixo	Fee
0-5,00	0,94-6,68	5,58	0,00	0,63
5,01-7,00	7,69-9,97	5,51	0,00	1,31
7,01-10,00	0,68-14,10	5,36	0,00	1,79
10,01-20,00	15,58-26,96	5,05	0,00	2,80
20,01-50,00	30,65-64,58	4,49	0,00	5,32
>50,00	>64,60	2,66	0,00	8,28

Anexo 1.2. Intervalo de referência da temperatura, com auxílio de ar-condicionado, e humidade permitidas em cada zona da farmácia.

Termo-higrómetro	Intervalos de temperatura admitidos (°C)	Humidade
Frigorífico	2-8	<60%
Zona de preparação	20-25	
Armazém	20-25	

Capítulo 2

Anexo 2.1. Exemplos práticos dos aspetos a ter em consideração durante a validação de uma prescrição médica (setores da dose unitária, ambulatório e farmacotecnia).

Alínea	Descrição
ex. 1	<p><u>Validação do número de unidades a enviar por doente (setor da dose unitária)</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Dispensa do fármaco brometo de ipratrópio na forma farmacêutica solução pressurizada para inalação; 200 doses; recomendação de até 4 doses por dia: o farmacêutico deve ter em atenção de que não deve enviar nova unidade no dia seguinte, mesmo que continue prescrito.- O fármaco cloreto de potássio 74,5 mg/ml (10 mL) é diluído em cloreto de sódio 0,9% (500 ml). A dose prescrita é de 2 ml / 100 ml, a um ritmo de perfusão do soro de 50 ml / hora. O farmacêutico tem de calcular o número de ampolas a enviar para o SC. Se em 100 ml de soro são diluídos 2 ml de KCl, em 500 ml devem ser diluídos 10 ml de KCl. Com o ritmo de perfusão do soro indicado, durante um dia são perfundidos 1200 ml de soro, o que corresponde a um volume de 24 ml / dia de KCl. Se cada ampola tem um volume de 10 ml, são necessárias 2,4 ampolas de KCl. Assim, o farmacêutico pode enviar 3 ampolas ou apenas 2, considerando que o SC possui KCl no seu stock.

ex. 2	<p><u>Detecção de erros de prescrição</u></p> <p>- Considere-se o caso de prescrição do fármaco “Aminofilina comprimido 225 mg”, com as seguintes observações: “dose 240 mg” e “diluído em soro”. As informações constantes da prescrição não são coerentes entre si, sendo o farmacêutico responsável por contactar o médico prescritor no sentido de o erro ser corrigido.</p>
ex. 3	<p><u>Ajuste de doses</u></p> <p>A posologia habitual da associação piperacilina e tazobactam é de 4,5g a cada 8 horas. No entanto, a dose deve ser diminuída em doentes com insuficiência renal, em função da <i>clearance</i>: caso a <i>clearance</i> de creatinina seja inferior a 20 ml/min, a dose deve ser diminuída para 2,25 g a cada 8 horas ou 4,5 g de 12 em 12 horas. O farmacêutico deve estar preparado para utilizar as ferramentas ao seu dispor e aconselhar o médico.</p>
ex. 4	<p><u>Confirmar fórmulas de diluição e/ou reconstituição e tempo/condições de estabilidade</u></p> <p>-A diluição de amiodarona em glucose 5% é estável durante 48 horas após preparação;</p> <p>- A eritromicina tem de ser obrigatoriamente reconstituída em água para injetáveis e, só depois diluída em solução de cloreto de sódio. Caso a reconstituição seja feita em solução de cloreto de sódio ou de glucose, formar-se-á um gel na seringa de preparação, tornando impossível o seu uso.</p> <p>A validação quantitativa e qualitativa é fundamental ao nível da segurança do doente e da gestão de recursos. Encontram-se disponíveis tabelas de estabilidade.</p>
ex. 5	<p><u>Cumprimento ou adaptação dos protocolos de tratamento existentes</u></p> <p>- Protocolo de profilaxia da infeção neonatal pelo Estreptococo do Grupo B (ECB): o ECB está frequentemente presente na flora genital da mulher grávida e é geralmente assintomática, no entanto por contágio vertical pode levar a infeção grave do neonato. O protocolo disponível define então a posologia do tratamento com ampicilina ou, em caso de alergia, de eritromicina. Os protocolos de tratamento têm como objetivo aumentar a eficácia dos tratamentos e diminuir possíveis erros de prescrição.</p>
ex. 6	<p><u>Ponderar quantidade de fármaco a enviar (setor de ambulatório)</u></p> <p>- Prescrição Tocilizumab 20 mg/ml; dose única 640 mg; o medicamento está disponível em frascos para injetáveis de 20 ml e 4 ml. O farmacêutico pode ceder a quantidade de 640 mg de duas formas: 1 frasco de 20 ml (400 mg) e 3 frascos de 4 ml (80 mg cada); ou 8 frascos de 4 ml. A decisão pode basear-se em vários fatores, nomeadamente o preço total da dispensa e facilidade de administração no SC. A primeira opção revela-se a melhor opção, visto que fica mais barata em relação à segunda (deve calcular-se o preço a partir do preço unitário de cada embalagem) e necessita de menor número de reconstituições (o fármaco apresenta-se na forma de concentrado para solução para perfusão).</p>
ex. 7	<p><u>Cálculo da dose de perimetrexedo (50 mg/m²)</u></p> <p>- Adenocarcinoma primitivo do pulmão; 70 anos; altura 165 cm; peso 85 kg; superfície corporal 1.92 m² e <i>clearance</i> da creatinina 91.8 ml/min/1,73 m (os valores da superfície corporal e da <i>clearance</i> de creatinina podem ser calculados pelas fórmulas de <i>Dubois</i> e de <i>Gault</i>).</p> <p>- dose: 50mg/m² x 1.92 m² = 96 mg</p>
ex. 8	<p><u>Cálculo da dose de carboplatina (5 AUC)</u></p> <p>- Adenocarcinoma primitivo do pulmão; 70 anos; altura 165 cm; peso 85 kg; superfície corporal 1.92 m² e <i>clearance</i> da creatinina 91.8 ml/min/1,73 m.</p> <p>- a dose recomendada é obtida através da fórmula de Calvert, disponível <i>online</i>: 584 mg</p>
ex. 9	<p><u>Verificar compatibilidades entre citotóxicos e solventes</u></p> <p>-o pemetrexedo é compatível com o cloreto de sódio 0,9% IV e é incompatível com a solução de lactato de Ringer IV;</p> <p>-os fármacos transtuzumab e bevacizumab são incompatíveis com a solução -de glucose 5%.</p>

Anexo 2.2. Patologias legisladas para cedência gratuita de medicamentos pela farmácia hospitalar, em regime de ambulatório

Doença / Documento legal	Fármacos abrangidos
<p>Artrite reumatoide, espóndilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas (Lista de medicamentos em anexo à Portaria n.º 48/2016)</p>	<p>Abatacept; Adalimumab; Anacinra; Certolizumab pegol; Etanercept; Golimumab; Infliximab; Tocilizumab; Ustekinumab.</p>
<p>Observações: o despacho é o mesmo, mas é necessário diferenciar as patologias. Por exemplo: “Portaria 48/2016 - Artrite reumatoide”. Vão para faturação os doentes que vêm de consultórios externos, com prescrição externa (prescrição eletrónica impressa onde é necessário assinar). Os doentes com prescrição com origem na própria instituição são de encargo desse hospital.</p>	
<p>Fibrose Quística (Despacho n.º 24/89)</p>	
<p>Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais (Medicamentos abrangidos no Despacho n.º 8680/2011 que altera o anexo do despacho n.º 3/91; e Condições de comparticipação enunciadas no Decreto-Lei n.º 48-A/2010)</p>	<p>Aparelho cardiovascular: Anti-hipertensores, Depressores da actividade adrenérgica (bloqueadores alfa, bloqueadores beta, bloqueadores beta e alfa, agonistas alfa 2 centrais); Bloqueadores da entrada do cálcio; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Sangue - antianémicos: ácido fólico, sulfato ferroso. Aparelho digestivo - antiácidos: hidróxido de alumínio; Fosfato de alumínio gel. Hormonas - corticosteróides: prednisolona. Nutrição - vitaminas e sais minerais/aparelho locomotor - medicamentos que actuam no osso e no metabolismo do cálcio: complexo B, carbonato de cálcio, calcitriol, alfacalcidol (*), paricalcitol (*). Correctivos da volémia e das alterações electrolíticas: resina permutadora de catiões - fase cálcica; sevelamer (*). (*) Só estão abrangidos por este despacho os medicamentos para os quais os seus titulares de autorização de introdução no mercado o tenham requerido, nos termos definidos no Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho, na sua redacção actual.</p>
<p>Observações: Para ser cedida gratuitamente em ambulatório, os medicamentos só podem ser prescritos pela consulta de especialidade de Nefrologia e na prescrição deve ser seleccionado o Despacho n.º 3/91 - Doentes Insuficientes Renais.</p>	
<p>Doentes insuficientes renais crónicos (Despacho n.º 5821/2011)</p>	<p>Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (Epoietina alfa); Neorecormon (epoietina beta); Retacrit (epoietina zeta); Aranesp (darbepoietina alfa); Mircera (metoxipolietilenoglicol-epoietina beta)</p>
<p>Observações: Na cedência de epoietinas deve ser seleccionado o Despacho n.º 9825/98 - Insuficientes Renais Crónicos (Epoietina).</p>	

<p>Indivíduos afetados pelo VIH (Dispensa nos termos e condições referidas no Despacho nº 6716/2012. Recomendações para o tratamento inicial e combinações recomendadas para a mudança de tratamento no Despacho nº 280/96)</p>	<p>1. Recomendações para o tratamento inicial (nucleósidos inibidores da transcriptase reversa)</p> <ol style="list-style-type: none"> Zidovudina+Lamivudina Zidovudina+Didanosina Zidovudina+Zalcitabina Zidovudina+Estavudina Didanosina (monoterapia) <p>2. A mudança de tratamento pode incluir a alteração de um dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa por outro da mesma classe ou a alteração por um inibidor da protéase (Ritonavir, Tenofovir, por exemplo).</p> <p>3. Profilaxia pós-exposição ao VIH: Sempre que possível devem ser instituídos dois fármacos em qualquer uma das combinações já referidas durante 4 semanas.</p> <p>4. Profilaxia da transmissão vertical</p> <ol style="list-style-type: none"> Zidovudina por via oral a partir das 14 semanas de gestação. Zidovudina EV durante o parto Zidovudina no recém-nascido durante as primeiras 6 semanas, após 8 a 12 horas após o nascimento.
<p>Observações: Além da prescrição normal para doentes com HIV por médicos especialistas nos respetivos serviços/unidades especializados dos hospitais, pode ser feita prescrição por qualquer médico, na urgência, em caso de picada acidental (sendo o centro de custo a infeciologia). Neste caso, podem ser prescritas: Emtricitabina+Tenofovir ou Raltegravir. Outros medicamentos prescritos para doentes com HIV devem ser identificados com o grupo prescriptor «Outros-HIV» (Folinato de cálcio, Mesgestrol e o manipulado Suspensão de Nistatina).</p>	
<p>Deficiência da hormona de crescimento na criança, Síndrome de Turner, Perturbações no crescimento Síndrome de Prader-Willi e Terapêutica de substituição em adultos (Despacho nº 12455/2010)</p>	<p>Medicamentos contendo hormona do crescimento nas indicações terapêuticas referidas no despacho nº 12455/2010 de 22 de julho</p>
<p>Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (Despacho n.º 8599/2009 alterado pelo despacho nº 14094/2012 de 16 de outubro)</p>	<p>Riluzol</p>
<p>Observações: É necessária prescrição eletrónica em papel para enviar à faturação.</p>	
<p>Síndrome de Lennox-Gastaut (Despacho nº 13622/99)</p>	<p>Taloxa</p>
<p>Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph (Despacho nº 19972/99)</p>	<p>Medicação anti-espástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais.</p>
<p>Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal, cardíaco e hepático alogénico (anexo do Despacho nº 6818/2004, alterado por despacho nº 14122/2009)</p>	<p>Transplante renal alogénico (especialidade de nefrologia) Micofenolato de mofetil Sirolímus Everolímus Transplante cardíaco alogénico (especialidade de cardiologia) Micofenolato de mofetil Everolímus Transplante hepático alogénico Micofenolato de mofetil</p>

Doentes com Hepatite C (Portaria nº 158/2014, alterada pela Portaria nº 114-A/2015, de 17/02, Portaria nº 216-A/2016, de 14/04 e pela Portaria nº 146-B/2016)	Boceprevir Peginterferão alfa 2a Peginterferão alfa 2b Ribavirina Sofosbuvir Ledipasvir+sofosbuvir Dasabuvir Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir
Observações: Apesar de os medicamentos Sofosbuvir e Ledipasvir+sofosbuvir terem o mesmo despacho, têm financiamento à parte.	
Esclerose Múltipla (Portaria nº 330/2016)	Acetato de Glatirâmico Fumarato de dimetilo Interferão beta 1a Interferão beta 1b Peginterferão beta 1a Teriflunomida
Observações: Envia para faturação.	
Doentes Acromegálios (Despacho nº 3837/2005 de 27/01 com rectificação nº 652/2005)	Análogos da somatostatina: Lanreotida Octreotida Pegvisomante
Doença de Chron ou Colite ulcerosa (Despacho nº 9767/2014)	Infliximab Adalimumab Golimumab (apenas colite ulcerosa)
Hiperfenilalaninemia (Despacho nº 1261/2014)	Kuvan
Síndrome de Alagille e Tetralogia de Fallot (Despacho conjunto nº 242/2005)	
Doentes de polineuropatia amiloidótica familiar (paramiloidose) (Despacho nº 4521/2001)	
Planeamento Familiar (Condições de prescrição e dispensa no Despacho nº 12782/98) Não são identificados os medicamentos a ser dispensados.	
Erro Congénito do Metabolismo	
Tratamento da Dor (Portaria nº 329/2016)	Dor crónica não oncológica moderada a forte (comparticipação de 90%): Buprenorfina Fentanilo Hidromorfona Tapendatol Morfina Oxicodona Oxicodona+Naloxona

Cirurgia ambulatória (Decreto-Lei nº 13/2009)	Medicamentos sólidos administrados por via oral dos seguintes grupos farmacológicos: analgésicos, com exceção dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos; anti-inflamatórios não esteróides; antieméticos. Os medicamentos são dispensados na altura da alta médica para um período máximo de 5 dias de tratamento.
Tratamento no domiciliário de doentes com coagulopatias congénitas (Despacho nº 6960/2004)	

Anexo 2.3. Listagem de medicamentos cedidos gratuitamente sem suporte legal (no CHCB).

Patologia/Fármaco	Justificação	Autorização
Esclerose Múltipla Fampridina comp LP Fingolimod 0.5 mg cáps	Sem despacho, mas indicados no tratamento da patologia pela CNFT e NOC da DGS	Caso a caso
Observações: Embora estejam indicados no tratamento da esclerose múltipla, estes medicamentos não pertencem ao despacho. Assim, devem ser imputados com o grupo prescriptor «Outros - Esclerose Múltipla».		
Hepatite B Adenofovir 10 mg comp Lamivudina 100 mg comp Tenofovir 245 mg comp	Uso exclusivo hospitalar. Prescrição de acordo com guidelines europeias	Genérica
Oncologia Ácido clodónico 520 mg comp Dexametasona 4 mg Epoietina alfa 30000 UI/0.6 ml inj seringa Filgastrim 30 MUI/0.5 ml sol inj ser 0.5 ml IV SC Megestrol 160 mg comp Metoclopramida 10 mg comp Octreotido 20 mg pó susp inj fr IM Ondasetrom 8 mg comp Prednisolona 20 mg comp Prednisolona 5 mg comp	Medicação adjuvante dos ciclos de quimioterapia. Medicamentos usados no tratamento de alguns cancros. Alguns são de uso exclusivo hospitalar, outros de AUE e outros são encontrados em Farmácia Comunitária.	Genérica
Outros		
Anacinra 100 mg/0.67 sol inj ser 0.67 ml SC	Uso off-label em doença inflamatória auto-imune não classificada	Caso a caso
Antiinfecciosos de uso exclusivo hospitalar	Uso exclusivo hospitalar cuja utilização em ambulatório mostre benefícios	Caso a caso
Bicarbonato de sódio 1000 mg caps	Disponível apenas em embalagens hospitalares. Doentes renais crónicos	Genérica
Bosentano Sildenafil	Medicamento de uso exclusivo hospitalar. Hipertensão pulmonar / Esclerodermia e úlceras digitais	Caso a caso
Digoxina 0.05 mg/ml sol oral	Medicamento de AUE	Genérica

Etossuximida 250 mg caps Etossuximida 50 mg/ml xar	Medicamento de AUE	Genérica
Fitomenadiona 10 mg/1ml sol inj fr 1 ml IV oral	Uso exclusivo hospitalar	Genérica
Fudrocortisona 0.1 mg comp	Medicamento de AUE	Genérica
Folinato de cálcio 15 mg cáps	Profilaxia de anemia em doentes HIV em terapêutica	Genérica
Formas officinais/magistrais contendo produtos de uso exclusivo hospitalar	Uso exclusivo hospitalar	Genérica
Micofenolato de mofetil 250 mg caps Micofenolato de mofetil 500 mg comp	Uso off-label	Caso a caso
Tuberculostáticos	Dispensa para continuação da terapêutica até consulta nos Centros de Diagnóstico Pulmonares	Genérica
Tetrabenazina 25 mg comp	Uso exclusivo hospitalar. Coreia de Huntington.	Genérica

Anexo 2.4. Entidades financeiras portuguesas responsáveis pela comparticipação de medicamentos, em complementaridade ou não com o SNS.

Entidade Financeira Responsável Portuguesa	
Direcção-Geral Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública	ADSE
Instituto Ação Social Forças Armadas	IASFA
Serviço Assistência Doença aos Militares da Guarda Nacional Republicana	SAD GNR
Serviço Assistência Doença - Polícia Segurança Pública	SAD PSP
SAD Municipal CM Lisboa	SAD MUNICIPAL CM LISBOA
SAD Municipal CM Porto	SAD MUNICIPAL CM PORTO
Serviço Assistência Doença - Serviço Estrangeiros e Fronteiras	SAD SEF
Serviço Assistência Médico-social - Quadros Técnicos	SAMS QUADROS TECNICOS
Serviços Sociais Caixa Geral Depósitos	SERVIÇOS SOCIAIS CGD
Serviços Sociais Tap Air Portugal	SERVIÇOS SOCIAIS TAP
Serviços Sociais Telefones Lisboa e Porto	SERVIÇOS SOCIAIS TLP
Imprensa Nacional Casa Moeda	INCM
Administração Dos Portos Douro e Leixões	APDL
Administração do Porto de Lisboa	APL
Rádio Televisão Portuguesa	RTP
Centro Nacional de Riscos Profissionais	CNRP
Serviço Nacional de Saúde	SNS
Serviço Regional de Saúde dos Açores	SRS AÇORES
Sem Comparticipação pelo SNS	SEM COMPARTICIPAÇÃO P/ SNS

Anexo 2.5. Conselhos sobre a alimentação para doentes diagnosticados com gota.

Alimentos	Carne	Peixe	Hortaliças	Frutas (maduras)	Bebidas	Vários
Aconselhados	Vaca Galinha Carneiro Pato	Carapaus Bacalhau dessaigado Pescada Cachucho Pargo Corvina Salmonetes	Alface Cenoura Feijão-verde Nabiças Grelas Nabos Alho-francês Couve lombarda Couve-flor Agriões	Maças Peras Bananas Laranja Pêssego Melão Melancia Figos	Água Chás frescos Leite magro Gasosas Vinho branco	Arroz Massas Pão Batata Ovos Azeite Queijo fresco logurte Bolos secos
A evitar	Borrego Cabrito Frango Lebre Perdiz Vitela Presunto Porco Chispe Salsicharia	Lulas Chocos Sardinha Sável Tainha Peixe-espada Conservas Mariscos	Ervilhas Favas	Ananás Cereja Ginja Limão Nêspas	Outros vinhos Aguardente Brandy Café Licores Cerveja	Azeitonas Feijão seco Grão Chocolate Mel Queijo seco

Anexo 2.6- Protocolos de quimioterapia que foram preparados durante o período de tempo que estive no setor de farmacotecnia.

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Composição do Protocolo	
				Pré-medicação	Antineoplásicos
Pneumologia - Quimioterapia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo/Carboplatina	21 dias	A. cloreto de sódio 0.9% IV (30 min prévios à quimioterapia) B. dexametasona 10 mg IV (30 min prévios à quimioterapia). C. ondansetron 8 mg diluído em Cloreto de Sódio 0.9%; tempo de infusão IV: 15 minutos.	D. pemetrexedo diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 50 mg/m ² ; tempo de infusão: 10 min. E. carboplatina diluída em glucose 50 mg/ml; dose: 5 AUC; tempo de infusão: 30 min.
		Vinorelbina oral	21 dias	-	A. vinorelbina oral; dose: 60 mg/m ²
	Adenocarcinoma do pulmão - estadio IV	Nivolumab	15 dias	-	A. nivolumab diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 3 mg/kg; tempo infusão: 60 min. Obs.: Estabilidade de 24h protegido da luz e a temperatura entre 2-8°C e de 4h a temperatura de 20-25°C à luz ambiente.
		Pemetrexedo	21 dias	A. cloreto de sódio 0.9% IV (30 min prévios à quimioterapia). B. dexametasona 10 mg IV (30 min prévios à quimioterapia). C. ondansetron 8 mg diluído em cloreto de sódio 0.9%; tempo de infusão IV: 20 minutos.	D. pemetrexedo diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 500 mg/m ² ; tempo de infusão: 10 min.
	Carcinoma Epidermoide do pulmão	Carboplatina / Vinorelbina	21 dias	A. cloreto de Sódio 0.9% IV (30 min antes da quimioterapia). B. ondansetron 8mg dissolvido em cloreto de sódio 0.09%; tempo de infusão: 30 min; antes da quimioterapia. C. dexametasona 10 mg IV (antes da quimioterapia).	D. carboplatina dissolvido em glucose 50 mg/ml; dose: 5AUC; tempo de infusão: 30 min. E. vinorelbina, via oral; dose: 60 mg/m ² .

Quimioterapia	Neoplasia do cólon	Cetuximab / FOLFIRI Na	14 dias	A. clemastina 2 mg (D1 e D8) B. dexametasona 10 mg (D1 e D8) E. ondansetron 8 mg (D1) F. atropina 0.25 mg (D1)	D. cetuximab diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 250 mg/m ² ; tempo de infusão: 90 min; Obs.: aguarda uma hora antes de continuar o protocolo (D1 e D8). G. irinotecano diluído em glucose 50 mg/ml; dose: 180 mg/m ² ; tempo de infusão: 30 min (D1). H. levofolinato dissódico diluído em cloreto de sódio 0.9%; tempo de infusão: 30 min (D1). I. fluorouracilo (bólus); dose: 400 mg/m ² (D1). J. fluorouracilo diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 2400 mg/m ² ; tempo de infusão: 48h (D1).
		FOLFIRI Na	14 dias	A. dexametasona 10 mg; tempo infusão: 15 min. B. ondansetron 8mg; tempo infusão: 15 min. C. atropina 0.25 mg.	D. irinotecano diluído em glucose 50 mg/ml; dose: 180 mg/m ² ; tempo de infusão: 30 min. E. levofolinato dissódico diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 200 mg/m ² ; tempo infusão: 30 min; F. fluorouracilo (bólus); dose: 400 mg/m ² ; G. Fluorouracilo diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 2400 mg/m ² ; tempo de infusão: 48h.
		FOLFOX 4 Na	14 dias	A. dexametasona 10 mg; tempo infusão: 15 min (D1). B. ondansetron 8 mg; tempo infusão: 15 min (D1). C. dexametasona 5 mg; tempo infusão: 15 min (D2). D. metoclopramida 10 mg; tempo de infusão: 15 min (D2).	E. oxaliplatina dissolvida em glucose 50 mg/ml; dose: 85 mg/m ² ; tempo infusão: 2h (D1). F. levofolinato dissódico dissolvido em cloreto de sódio 0.9%; dose: 100 mg/m ² ; tempo infusão: 30 min (D1 e D2). G. fluorouracilo (bólus); dose: 400 mg/m ² (D1 e D2). H. fluorouracilo diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 1200 mg/m ² (600 mg/m ² /dia); tempo infusão: 44h.
	Neoplasia do reto metastizada	Cetuximab / FOLFIRI Na	14 dias	A. clemastina 2 mg (D1 e D8). B. dexametasona 10 mg (D1 e D8). E. ondansetron 8 mg (D1). F. atropina 0.25 mg (D1).	D. cetuximab diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 250 mg/m ² ; tempo infusão: 90 min. Obs.: aguarda uma hora antes de continuar com o protocolo (D1 e D8). G. irinotecano diluído em glucose 50 mg/ml; dose: 180 mg/m ² ; tempo infusão: 30 min (D1). H. levofolinato dissódico diluído em 250 ml de cloreto de sódio 0.9%; dose: 200 mg/m ² ; tempo infusão: 30 min (D1). I. fluorouracilo diluído em cloreto de sódio 0.9%; dose: 2400 mg/m ² ; tempo infusão: 48 horas (D1).
	Neoplasia da mama	Vinorelbina/Capecitabina		A. ondansetron 8 mg; 1 hora antes da administração da vinorelbina (D1 e D8).	B. vinorelbina via oral; dose: 60 mg/m ² (D1 e D8). C. capecitabina via oral; dose: 2000 mg/m ² (D1 a D14).

Reumatologia - HDI	Artrite Reumatóide	Metotrexato - Artrite Reumatóide	7 dias	-	A. metotrexato SC; dose: 15/20/25 mg (dose prescrita). Não respeita nenhuma fórmula.
Hematologia - Quimioterapia	Mieloma Múltiplo, sem menção de remissão	VMP (1x/semana)	42 dias	C. prednisolona 100 mg; dose: 60 mg/m ² ; 3 comprimidos após pequeno almoço e 2 após almoço (D2, D3, D4).	A. bortezomib reconstituído em cloreto de sódio 0.9% para concentração final de 2.5 mg/ml; dose: 1.3 mg/m ² ; para administração SC (D1, D8, D22 e D29). B. melfalano 10 mg; dose: 9 mg/m ² ; 5 comprimidos orais fora da refeição ao final do dia (D1, D2, D3, D4).
Hematologia	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	CYBORD	28 dias	C. dexametasona 50 mg IV (D1, D8, D15 e D22).	A. bortezomib reconstituído em cloreto de sódio 0.9% para concentração final de 2.5 mg/ml; dose: 1.3 mg/m ² ; para administração SC (D1, D8, D15 e D22). B. ciclofosfamida, via oral; 300 mg/m ² ; 4 cmp ao almoço, 4 cmp lanche, 3 cmp jantar (D1, D8, D15 e D22).
Urologia	Neoplasia Maligna da bexiga	Imuno BCG	7 dias (durante 6 semanas); depois passa a 30 dias	-	A. bacilo Calmette-Guerin 1U diluído em cloreto de sódio 0.9%

Anexo 2.7. Bolsas de Nutrição Parentérica que tive oportunidade de preparar durante o período de tempo que estive no setor de farmacotecnia.

Nome comercial	Designação	Veia de administração	Volume	Aporte calórico basal	Aditivação
Smofkabiven Peripheral	A.A. 5.1 g/l N + Eletrólitos + Glucose 71 g/l + Lípidos 28 g/l Emul inj Fr 1206 ml	Periférica	1206 ml	800 Kcal / 6.2g Azoto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis (reconstituição em 5 ml de água ppi) 2. Oligoelementos (10 ml) 3. Alanina-Glutamina (200 ml) 4. Gluconato de Zinco (8 ml) <p>Os aditivos selecionados dependem das necessidades de cada doente. A aditivação é realizada na sequência apresentada.</p>
Nutriflex Omega S	A.A. 8 g/l N + Glucose 144 g/l + Lípidos 40 g/l + Eletrólitos Emul inj Fr 1250 ml	Central	1250 ml	1475 Kcal / 10g Azoto	
Smofkabiven Central	A.A 8 g/l N + Glucose 127 g/l + Lípidos + 38 g/l + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1477 ml	Central	1477 ml	1600 Kcal / 12g Azoto	

Anexo 2.8. Objetivos e Indicadores de Qualidade

Processo	Descrição	Periodicidade	Meta (Objetivos)
Geral	Monitorizar o número de comunicações (orais e posters). Meta: 8 comunicações (acumulado anual)	Semestral	8
	Monitorizar o registo de intervenções farmacêuticas. Meta: 500 intervenções (acumulado anual)	Mensal	500
	Avaliar a satisfação dos colaboradores	Bianual	-
	Avaliar a satisfação dos clientes internos (médicos e enfermeiros)	Bianual	-
	Avaliar a satisfação dos utentes de ambulatório	Bianual	-
	Garantir a realização de uma formação a todos os colaboradores dos SF.	Anual	-
Aquisição	Monitorizar o número de pedidos urgentes	Mensal	30%
	Monitorizar o número roturas de medicamentos	Mensal	-
Conferência e armazenamento	Monitorizar a taxa de abate de medicamentos	Mensal	10.000
	Monitorizar o número de regularizações efectuadas - armazém 10	Mensal	-
	Monitorizar em valor as intervenções realizadas, para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado.	Mensal	-
	Monitorizar o número de artigos, detectados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses	Mensal	-
	Monitorizar o n.º de não conformidades detectadas na recepção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	Mensal	-

Gases medicinais	Monitorizar as não conformidades no armazenamento	Mensal	-
	Monitorizar a imputação mensal dos consumos referentes aos gases medicinais	Mensal	-
Ensaio Clínicos	Monitorizar os registos de cedência com o stock físico de todos os ensaios clínicos	Mensal	0
	Avaliar a adesão à terapêutica	Mensal	-
Informação de medicamentos	Monitorizar o registo das informações cedidas. Meta: 36 registos de informação (acumulado anual)	Trimestral	36
	Contabilizar o tempo de resposta às questões (% de respostas com demora superior a 30 minutos)	Trimestral	-
	Monitorizar o nº de publicações da Newsletter dos Serviços farmacêuticos	Quadrimestral	-
Farmacotecnia	Monitorizar o tempo de preparação e entrega de citotóxicos	Mensal	97%
	Monitorizar o número de regularizações efectuadas - armazém 13+armazem 10 respeitantes à farmacotecnia	Mensal	-
	Monitorizar em valor, o aproveitamento das alíquotas sobrantes dos tratamentos preparados.	Mensal	-
	Monitorizar o ar activo da câmara de fluxo de ar vertical	Trimestral	-
	Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara vertical	Mensal	-
	Monitorizar o controlo microbiológico de produto esteril (câmara vertical)	Mensal	-
	Monitorizar o ar activo da câmara de fluxo de ar horizontal	Trimestral	-

	Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara horizontal	Mensal	-
	Monitorizar o controlo microbiológico de produto esteril (câmara horizontal)	Mensal	-
Farmacotecnia	Monitorizar o controlo microbiológico dos manipulados	Mensal	-
	Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento da FDS	Mensal	-
	Monitorizar as não conformidades na manga da FDS	Mensal	-
	Monitorizar o nº de discrepâncias de stock na FDS, no carregamento	Mensal	-
	Monitorizar as não conformidades na reembalagem (máquina semi-automática)	Mensal	-
Distribuição/por níveis	Monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos de acordo com o procedimento CHCB.PO.FARM.11	Mensal	100%
	Monitorizar o número de reclamações na distribuição por níveis	Mensal	-
	Monitorizar o nº de intervenções com objectivo de controlar os stocks na distribuição assegurada pelos SF	Mensal	-
Distribuição/ambulatório	Monitorizar o número de regularizações efectuadas - armazém 20	Mensal	3%
	Monitorizar o envio mensal do mapa de registo de Biológicos para o Infarmed.	Mensal	-
	Monitorizar a correcta imputação aos centros de custo	Mensal	-
	Actualizar os folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa	Trimestral	-

Distribuição /dose unitária	Monitorizar o n.º de erros de medicação distribuída em dose unitária	Mensal	0,4%
	Monitorizar o número de regularizações efectuadas - armazém 12	Mensal	-
	Monitorizar o nº de não conformidades no armazenamento (arm 12)	Mensal	-
	Monitorizar o cumprimento do horário de entrega	Trimestral	-
Distribuição /circuitos especiais (estupefacientes e hemoderivados)	Encerrar 30 circuitos de hemoderivados aleatórios nos serviços clínicos	Trimestral	30
	Monitorizar o n.º de não conformidades na contagem de estupefacientes	Mensal	-
	Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos	Mensal	-
	Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes (Administrativo)	Mensal	-
Farmacocinética	Monitorizar a percentagem de propostas aceites	Trimestral	90%
Farmacovigilância e farmácia clínica	Monitorizar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços	Trimestral	85%
	Monitorizar o nº de visitas efectuadas aos serviços sem visita clínica organizada	Mensal	-
	Monitorizar o nº de fármacos incluídos farmacovigilância activa	Trimestral	-
	Monitorizar o número de doentes com intervenção farmacêutica na reconciliação e medicar melhor.	Trimestral	-